

Année 1972

N°

Paris 1972

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

53

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Odile BACHET née ARVEILLER

LE 11 MARS 1941 A MONACO (PRINCIPAUTE)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

A PROPOS DES DIFFERENTS TYPES D'ANXIETE
ET DE LEUR SENSIBILITE AUX BENZODIAZEPINES
EN FONCTION DE LEURS ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES.

PRESIDENT : MONSIEUR CLAUDE LAROCHE, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Odile BACHET née ARVEILLER

LE 11 MARS 1941 A MONACO (PRINCIPAUTE)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

A PROPOS DES DIFFERENTS TYPES D'ANXIETE

ET DE LEUR SENSIBILITE AUX BENZODIAZEPINES

EN FONCTION DE LEURS ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES.

PRESIDENT : MONSIEUR CLAUDE LAROCHE, PROFESSEUR.

UNIVERSITEIT VAN LEIDEN

FACULTEIT DE MEDICINE

THESE

1901

DOCTORAT EN MEDICINE

(Medicine)

225

OGIER BACHET des ARVETTER

LE 11 MARS 1901 A LONDRE (PROPRIETAIRES)

Présenté et soutenu publiquement le 11 Mars 1901

A PROPOS DES DIFFERENTS TYPES D'ARTHE

ET DE LEUR RESISTANCE AUX REMEDIATIONS

EN FONCTION DE LEURS ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES.



Président : Monsieur Claude LAURE, Professeur.

A mon Mari

A mes Enfants, Bertrand, Isabelle et Olivier

A mes Parents

A mes Beaux-Parents

A tous les miens.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur Cl. LAROCHE

qui m'a fait le grand honneur de présider
cette thèse.

A Monsieur le Docteur Y. BARRE

qui a inspiré le sujet de cette thèse et
dont je n'ai oublié, ni l'aide paternelle,
ni l'enseignement précieux .

Aux Docteurs TISNE-PERTUSIER et WEILL

des Laboratoires CLIN-COMAR-BYLA

qui nous ont grandement facilité la réalisation de cette thèse.

INTRODUCTION

I - ETUDE DES CAS RELEVES COMME BASE DE CE TRAVAIL

- Cadre de cette étude
- choix des malades
- classification retenue.

II - ESSAI DE DEFINITION DU SYMPTÔME ANXIETE

III - NOTRE MEDICAMENT DE REFERENCE

- Propriétés physico-chimiques
- Propriétés pharmaco-dynamiques
- Etude toxicologique
- Pouvoir terato éventuel

IV - UTILISATION PRATIQUE DU MEDICAMENT

- Forme
- Posologie
- Durée du traitement
- Surveillance.

V - LES OBSERVATIONS

VI - LES RESULTATS

- globaux
- suivant types pathologiques
- mode d'action
- Association médicamenteuses

VII - PSYCHOTROPES ANXIOLYTIQUES ET BENZODIAZEPINE, place, action et indications respectives.

- 1 - Place des B. parmi les psychotropes
- 2 - Principales B. utilisées
- 3 - Action des Anxiolytiques en thérapeutiques et indications respectives.
 - A - Médicaments utilisés comme anxiolytiques
 - B - Différenciation des actions de ces anxiolytiques respectifs
 - C - Principales indications suivant les types d'anxiété.

VIII - BIBLIOGRAPHIE : - Historique

- des psychotropes
- du 4306 C.B.

CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

INTRODUCTION

Il nous a semblé intéressant d'étudier les nombreuses combinaisons pathologiques qui s'échafaudent autour du phénomène "anxiété" en pratique médicale courante, et ceci pour plusieurs raisons :

D'abord, bien que l'éventail des "tranquillisants" mis à la disposition du praticien d'aujourd'hui soit très large, il n'est pas toujours facile, malgré la multiplicité de ces drogues, de pouvoir corriger ces états de façon satisfaisante.

D'autre part, l'étude systématique de l'anxiété et de son traitement dans le cadre de la médecine générale, est un sujet trop souvent négligé : en effet, ou bien les troubles somatiques sont au premier plan, et la thérapeutique est orientée essentiellement dans le but de traiter ces phénomènes, ou bien les troubles psychiques paraissent suffisamment importants pour que l'on fasse appel aux psychiatres.

Dans ces deux situations, les phénomènes d'anxiété "échappent" au moins partiellement au praticien de médecine générale.

En relevant des cas en milieu hospitalier, chez notre Maître le Docteur BARRE, ainsi qu'en consultation libre ou hospitalière, nous avons cru pouvoir adopter un classement relativement simple de la "maladie anxieuse".

Il s'est trouvé qu'en dehors de la classification déduite de l'analyse psychologique pure, l'efficacité variable de certaines drogues de la série des Benzodiazépines permet de pousser dans une certaine mesure, l'analyse un peu plus loin, et de faire en quelque sorte la preuve de la validité de la classification adoptée : en effet, la sensibilité à ce type de médicament est variable suivant le type d'anxiété observée.

Aussi parfois, peut-on savoir, dans certaines formes associées, si le phénomène anxieux précède ou fait suite aux troubles qui l'accompagnent, leur rapport de cause à effet n'étant d'ailleurs pas toujours facile à préciser.

Nous avons donc essayé d'apprécier au cours de notre étude, l'action d'une Benzodiazépine type, sur 30 malades n'ayant pas été sélectionnés ; de comparer l'action de cette drogue avec celles utilisées éventuellement auparavant ; de codifier les indications du 4306 C.B. d'après les conclusions que nous avons pu tirer de notre expérience.

Avant de présenter l'étude clinique proprement dite, nous avons pensé qu'il serait bon :

- d'essayer de donner une définition à ce symptôme "Anxiété" que nous avons tenté de traiter,
- d'exposer rapidement les propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques de notre produit de référence,
- Ainsi que son utilisation pratique,
- après ces rappels nécessaires , nous présenterons notre étude clinique proprement dite en exposant les observations,
- nous verrons ensuite les résultats, avec les constatations cliniques qui en découlent et les modalités d'action du Clorazépate,
- nous terminerons par un chapitre qui tentera de resituer les Benzodiazépines dans leur contexte chimique et clinique et de rappeler les problèmes qui se sont posés lors de ce travail.

- I -

ETUDE DES CAS

RELEVES COMME BASE DE CE TRAVAIL

CHAPITRE I

ETUDE DES CAS RELEVES COMME BASE DE CE TRAVAIL

LE CADRE DE CETTE ETUDE

L'expérimentation a eu essentiellement pour cadre, le service de Monsieur le Docteur Barré, à Versailles, qui accueille des sujets de médecine générale. Les malades recrutés ont été soit suivis en milieu hospitalier, soit en consultation hospitalière après une période d'hospitalisation, soit - pour un petit nombre - suivis en clientèle libre.

LE CHOIX DES MALADES

Tous les sujets hospitalisés, justiciables d'un traitement tranquillisant, sans sélection particulière, furent retenus.

Nous avons cependant décidé d'éliminer a priori, les malades dont les troubles du caractère paraissaient dépasser les indications choisies et nécessiter un traitement psychotrope plus énergique.

Il restait ainsi 30 patients, essentiellement des femmes (28 femmes pour 2 hommes) qui présentaient soit des troubles d'ordre purement psychique, soit une maladie organique caractérisée à laquelle s'associait une note psychopathologique plus ou moins importante.

Nous avons ainsi pu former avec nos sujets, des groupes distincts en adoptant la classification suivante :

I - Les troubles du type anxieux : sont ceux qui tiennent la place de choix dans notre travail, nous distinguerons :

- Des phénomènes d'anxiété dite occasionnelle qui correspondent à des paroxysmes anxieux chez des sujets prédisposés, mais qui, en règle générale, ne présentaient pas de phénomènes d'angoisse de façon continue. Il est alors nécessaire qu'un facteur déclenchant intervienne pour faire apparaître cet "accident".

- Des états d'anxiété habituelle de fond : où l'on retrouve constamment tout au long de la vie du sujet une composante anxieuse. Cette forme peut se rapprocher plus ou moins de la névrose d'angoisse proprement dite et peut même se confondre avec elle.

- Enfin, des états anxieux que nous pourrions qualifier d'organiques qui représentent des signes d'accompagnement classiques de certaines affections telles que les thromboses veineuses, les hypertension artérielles graves, l'angor , l'insuffisance rénale chronique au stade terminal.

II - Nous réserverons aussi une place à l'anxiété associée

- Aux agitations,
- Aux petites dépressions, (bien entendu, les psychotiques n'ont pas leur place ici).

III - Enfin, nous grouperons, en dernière catégorie, un certain nombre de cas hétérogènes.

Sur une trentaine d'observations réunies, nous pourrions ainsi distinguer :

- 12 anxiétés habituelles de fond,
- 7 anxiétés occasionnelles,
- 7 anxiétés d'origine organique,
- 5 agitations,
- 6 anxiétés associées à de petits signes dépressifs,
- 3 anxiétés modifiées de façon particulière : il s'agissait :
 - . une fois de préoccupations hypocondriaques,
 - . une fois de phénomènes hystériques,
 - . une fois de petits signes phobiques.

Nous avons présenté les types d'anxiété en fonction de l'âge dans le tableau ci-après :

AGES	- de 20 ans	20 à 40 ans	40 à 60 ans	+ de 60 ans	TOTAL
ANXIETE OCCASIONNELLE	1	0	4	2	7
ANXIETE DE FOND	0	7	4	1	12
ANXIETE ORGANIQUE	0	1	1	5	7
AGITATION	0	0	1	4	5
ANXIETE + DEPRESSION	0	1	2	3	6
DIVERS	1	0	1	1	3

- II -

ESSAI DE DEFINITION DU SYMPTOME ANXIETE

CHAPITRE II

ESSAI DE DEFINITION DU SYMPTOME ANXIETE

Il paraît fort hasardeux d'essayer de faire un historique de l'anxiété, et pratiquement impossible d'en donner une bibliographie complète. C'est pour cette raison que nous nous bornerons, en nous référant à un certain nombre d'articles et de livres, à suivre les fluctuations, à voir les modifications apportées progressivement, depuis le début du siècle, au concept "anxiété", et enfin à essayer de donner une définition actuelle de ce que pourrait être cette anxiété.

Il est facile de différencier l'anxiété de la peur (qui suppose la présence et la connaissance du danger), de l'inquiétude ou du doute. Il est déjà beaucoup plus difficile de la différencier de l'angoisse ; il faut dire d'ailleurs que dans un certain nombre de langues, anxiété et angoisse se traduisent par le même mot (+). Si l'on consulte le Littré (1) (1877), on peut lire au mot angoisse : "sentiment de resserrement à la région épigastrique, avec difficulté de respirer et grande tristesse". et au mot anxiété : "en termes de médecine : état de trouble et d'agitation, avec sentiment de gêne et de resserrement à la région précordiale". Inquiétude, anxiété et angoisse sont trois degrés du même état.

Ce fut en 1890, BRISSAUD (2) qui, le premier, exprima, contrairement à l'usage courant jusqu'alors, que l'angoisse était différente de l'anxiété. "L'anxiété paroxystique est une affection caractérisée par des crises principalement nocturnes ou matinales, au cours desquelles le malade est brusquement saisi d'un sentiment atroce de mort imminente, que rien dans son état physique ne justifie. Il ne présente que les signes d'une violente émotion. Brissaud dit que cet état mérite le nom d'anxiété, c'est-à-dire "d'angoisse intellectuelle".

(+) En allemand : Angst : Angoisse, Anxiété.

L'angoisse physique est pour lui : "une sensation physique de constriction thoracique ou d'étouffement" à laquelle le mot d'anxiété ne convient pas, car il est "l'état mental qui accompagne cette sensation". En résumé : "l'anxiété est un trouble psychique qui se traduit par un sentiment d'insécurité indéfinissable".

DEVAUX et LOGRE, proposent (3) en 1917 la définition suivante : "L'anxiété est une émotion caractérisée par un état de douleur morale et d'incertitude, avec sensation fréquente de constriction physique. Cette sensation physique de resserrement constitue à proprement parler l'angoisse"; Ils précisent un peu plus loin, que bien que pouvant être isolés, ces deux états sont souvent associés. Peu à peu, l'idée de Brissaud est adoptée et s'établit la conception qui fait de l'anxiété la répercussion mentale de l'angoisse.

En effet, en 1937, CLAUDE et LEVY-VALENSI (4), caractérisent l'anxiété comme "un sentiment pénible d'attente" et l'angoisse comme "l'ensemble des sensations et réactions somatiques qui accompagnent à l'ordinaire l'anxiété".

En 1945, Madame Juliette FAVEZ-BOUTONNIER, dans son livre intitulé : "L'angoisse", (5), essaye de faire le point sur ce problème "angoisse-anxiété". Elle attire l'attention sur le fait que cette scission entre état physique et état mental est trop rigoureuse et trop schématique. Elle pense qu'il faut envisager une vue plus nuancée, mais aussi certainement plus complète du problème.

Aujourd'hui, en effet, la conception du symptôme anxiété s'est modifiée dans deux sens :

- Premièrement, à l'inverse du mouvement progressif du siècle dernier qui avait abouti à une scission entre "le corps et l'esprit", on insiste à nouveau sur l'unicité psychosomatique de ces troubles. Actuellement, il semble que l'anxiété ne puisse plus être définie comme "un état d'âme" indépendant du "reste" : c'est un signe parmi d'autres, dans un tableau symptomatique où sont mêlés intimement corps et esprit.

- D'autre part, une autre évolution du concept "anxiété" se fait jour : en effet, pour la plupart des auteurs cités plus haut dans ce chapitre de définition, il était possible de faire une coupe de cette anxiété à un temps donné et étudier ce qui se passait chez le sujet anxieux examiné à ce moment précis T°.

Actuellement, il semble qu'on ne puisse plus considérer cette anxiété en dehors de son déroulement temporel : il faut étudier une courbe et non un point de la courbe.

Même plus, cette anxiété doit être vue comme prenant place à l'intérieur d'une économie en évolution constante dont les autres composantes : affects, rythmes biologiques, etc ... ont des évolutions parallèles dont il faut tenir compte.

Quant à la classification des différents types d'anxiété, elle varie bien entendu suivant les auteurs : certains restent foncièrement cantonnés dans le domaine psychiatrique en ne classant que les anxiétés rencontrées au cours des divers états psychopathologiques ; il n'y a pas de place pour les anxiétés associées à un trouble purement organique.

D'autres, élargissant leur éventail, n'oublient pas les anxiétés liées aux affections organiques, mais font parfois entrer dans leur classification des éléments que certains hésiteraient à y insérer. Parfois, certains des phénomènes catalogués prennent une importance démesurée ; ainsi, on a pu trouver un chapitre entier (3) réservé à l'anxiété de guerre, qui entrerait vraisemblablement aujourd'hui dans un "sous-groupe", (mais il faut dire que ce livre date de 1917...).

En fin de compte, après lectures et compilations, ces recherches ont souvent abouti à des classifications plus subtiles et plus complexes que la nôtre. Nous avons cependant conservé cette dernière parce qu'elle était, de par sa simplicité plus "maniable" et plus utilisable pour le travail que nous voulions effectuer.

- III -

NOTRE MEDICAMENT DE REFERENCE

CHAPITRE III

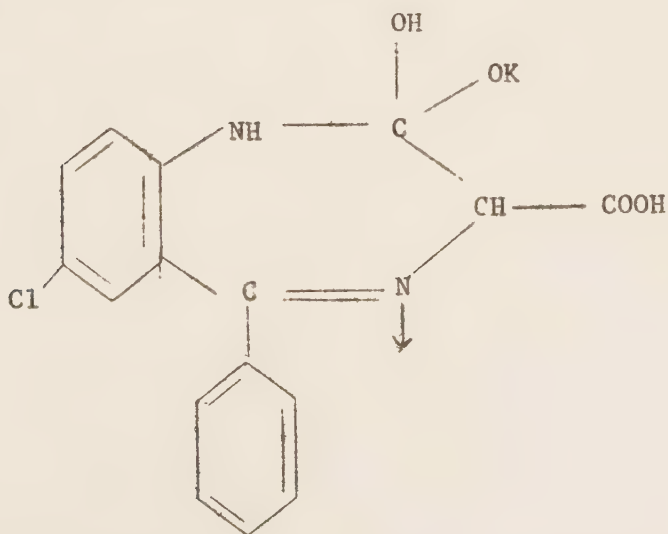
NOTRE MEDICAMENT DE REFERENCE

Il nous a semble intéressant de pratiquer l'étude de ces divers cas, purs ou associés de façon variées, en utilisant - autant que cela est possible - un seul produit de référence, en l'occurrence le 4306 C.B.

Les principes caractéristiques de ce produit sont les suivantes :

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Le 4306 C.B. (1) fait partie du groupe des BENZODIAZEPINES : c'est le clorazépate dipotasique. Il répond à la formule développée suivante :



(1) - Commercialisé par les Laboratoires Clin Byla sous le nom de TRANXENE.

Ce corps se présente sous la forme d'une poudre blanche, soluble dans l'eau, mais dont les solutions sont fortement alcalines, ce qui empêche de l'utiliser telle quelle par voie parentérale, chez l'homme.

C'est pour cette raison que les préparations injectables commercialisées aujourd'hui (20-50 et 100 mg) doivent être mises en solution et utilisées extemporanément.

Le solvant est constitué par un mélange tampon de phosphates mono et dipotassique qui assure à la préparation un pH voisin de la neutralité.

C'est une substance douée essentiellement de propriétés anxiolytiques et relaxantes dans le domaine neurotonique et musculaire.

PROPRIETES PHARMACO-DYNAMIQUES

A - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Le composé 4306 C.B. a été étudié et expérimenté grâce à toute une série de tests qui ont permis de mettre en évidence son action marquée sur le système nerveux central : comme relaxant de la musculature striée, anticonvulsivant, anxiolytique et aussi comme antagoniste vis-à-vis des excitants psycho-moteurs.

I - Action sur le test de traction (souris) : Ce test simple permet de mettre en évidence l'atonie musculaire d'animaux qui d'autre part sont tout à fait capables de se déplacer sur une surface plane horizontale. Tous les animaux réalisent le rétablissement demandé sans difficulté.

Ces expériences ont été réalisées sur des lots de 10 à 20 souris, par doses échelonnées.

L'examen des chiffres montre que la dose qui entraîne l'atonie de 100 % des animaux est de 5 mg. par kilo de poids par voie orale.

On remarque également que la durée d'action est prolongée, et cela d'autant plus que la dose administrée est plus élevée ; d'ailleurs il est signalé plus loin, à l'occasion de l'étude de la toxicité aiguë de ce composé, que pour des doses de 200 à 300 mg/kg P.O. (qui sont loin d'être mortelles), les animaux sont atoniques pendant plus de 24 heures.

II - Test d'équilibration (souris) : ce test, très classique permet de chiffrer l'incoordination motrice entraînée par l'administration de nombreuses drogues actives sur le système nerveux central, neuroleptiques et tranquillisants en particulier.

Le composé 4306 C.B. a été essayé sur des lots de 10 et 20 souris à des doses échelonnées de 1,25 mg/kg P.O. à 100 mg/kg P.O.

La déséquilibration est observée chez tous les animaux à la dose de 100 mg/kg P.O., mais elle diminue assez rapidement pour des doses moins élevées. La durée d'action est naturellement proportionnelle à la dose.

III - Activité anticonvulsivante : L'activité anticonvulsivante du 4306 C.B. a été étudiée sur les crises convulsives induites par le pentétrazol et par l'électrochoc.

- Crises induites par le pentétrazol : le pentétrazol à la dose de 125 mg/kg par voie intra-péritonéale, détermine chez la souris des crises convulsives violentes qui entraînent la mort chez tous les animaux dans un temps compris entre 30 minutes et une heure après l'injection. Les substances anti-convulsivantes administrées 1 heure avant le pentétrazol, sont capables de diminuer ou de supprimer les crises convulsives et de réduire le pourcentage de mortalité. Le 4306 C.B. a été essayé à des doses échelonnées de 1,25 à 20 mg/kg P.O. sur des lots de 10 à 30 souris.

Dans tous les essais, un groupe d'animaux témoins provenant du même élevage et du même lot, a permis de vérifier que la totalité de ceux-ci présentait des convulsions mortelles après pentétrazol. Les résultats enregistrés ont montré que l'activité anti-pentétrazol de ce produit était excellente.

- Crises induites par l'électrochoc : on a déterminé pour toutes les souris d'expérience (traitées et témoins) l'ampérage nécessaire pour obtenir un électrochoc mortel.

Les résultats donnent lieu à un certain nombre de remarques : premièrement : sur les animaux non prétraités, un courant de 150 mA détermine un électrochoc mortel pour la totalité des animaux (avec des répartitions différentes suivant la sensibilité individuelle). On remarque néanmoins, que si l'on cherche à déterminer, non pas l'électrochoc mortel pour 100 % des animaux, mais pour la moitié des animaux seulement, l'ampérage est compris entre 120 et 130 mA.

Deuxièmement : en ce qui concerne les animaux prétraités par le 4306 C.B., l'ampérage mortel pour 100 % des animaux peut être plus ou moins augmenté selon la dose de 4306 C.B. : cette augmentation passe de 25 % pour la dose la plus faible (1,25 mg/kg P.O.) à 67 % pour la dose la plus élevée (100 mg/kg P.O.).

IV - Test d'exploration : il fait entrer en jeu l'intéressement et la curiosité de la souris vis-à-vis du milieu environnant. Il donne des renseignements tout à fait différents de ceux fournis par les tests de motricité spontanée ou provoquée avec lesquels il ne doit pas être confondu : en effet, le test d'exploration ne met pas en jeu les mêmes centres que les tests de motricité spontanée.

En général, le nombre d'explorations diminue avec le temps, même chez les animaux non traités. Les essais sont comparatifs : il y a pour chaque dose : 10 animaux d'expérience et 10 animaux témoins.

D'une manière générale, le désintéressement s'accroît plus rapidement dans le temps chez les animaux traités que chez les témoins. Ces renseignements ont été complétés par la détermination de la dose qui entraîne une inhibition de 50 % de l'exploration.

V - Motricité spontanée

1 - Chez la souris. Le dispositif expérimental enregistre uniquement les déplacements des animaux : si l'animal exécute des mouvements pour faire sa toilette sans se déplacer, s'il se dresse sur ses pattes arrières, il n'y a pas d'enregistrement. Pour la dose de 10 mg/kg P.O. la motilité spontanée est très diminuée.

2 - Chez le rat. Le rat est un animal dont la motricité spontanée est normalement plus réduite que celle de la souris. Chez cet animal les expériences durent 24 heures. Bien que les différences soient peu significatives pour les trois doses expérimentées, l'ensemble des résultats montre que le 4306 C.B. diminue l'activité spontanée du rat.

VI - Motricité provoquée par 2 substances stimulantes

1 - Chez la souris : pour la benzédrine, psychoanaleptique stimulant de la vigilance, l'inhibition observée chez les animaux traités par rapport aux témoins a été de 39 %, après injection d'une dose de 10 mg/kg ou ingestion de 20 mg/kg de 4306 C.B. Pour la Ritaline, l'inhibition a été de 4 % après injection de 3 mg/kg ou ingestion de 20 mg/kg de 4306 C.B.

2 - Chez le rat : seule la Benzédrine a été utilisée à la dose de 10 mg/kg en même temps que le 4306 C.B. à la dose de 100 mg/kg P.O.

Cette expérience confirme ce qui avait été constaté chez la souris chez laquelle l'activité antagoniste du 4306 C.B. vis-à-vis de la benzédrine était très douteuse.

VII - Crise morphinique : l'action antagoniste du 4306 C.B. par rapport à la morphine a été étudié sur deux espèces d'animaux chez lesquels les manifestations de la crise morphinique sont très différentes.

1 - Chez la souris : pour cette espèce animale, l'administration de morphine à forte dose (100 mg/kg I.P.) détermine deux catégories de symptômes très différents :

- une hypermotricité considérable qui revêt une forme bien particulière : les animaux tournent en rond.
- une forme de catatonie spéciale des muscles releveurs de la queue se traduisant par le redressement de celle-ci qui quelquefois s'enroule vers la tête de l'animal : c'est le signe de Straub.

Tous les animaux non traités présentent les deux phénomènes de façon constante. Les animaux traités préventivement par le 4306 C.B. une heure avant la morphine ont un comportement très variable :

COMPORTEMENT	TEMOINS		4306 P.O. 25 mg		4306 P.O. 50 mg/kg	
	30'	1 h	30'	1 h	30'	1 h
NORMAL					1	1
TOURNENT EN ROND			6	6	7	4
STRAUB ISOLE						
TOURNENT EN ROND + STRAUB	10	10	4	4	2	5

L'interprétation de ces résultats est assez difficile, mais il y a une différence nette entre l'allure des témoins et celle des sujets traités, surtout si les animaux sont sollicités : les témoins exécutent des mouvements beaucoup plus désordonnés que les animaux traités.

2 - Chez le chat : chez cet animal, la morphine à la dose de 20 mg/kg par voie sous cutanée entraîne dans les 30 minutes qui suivent, des crises bien particulières s'extériorisant à la fois par des mouvements extrêmement violents et désordonnés et par des crises du genre hallucinatoire.

Le 4306 C.B. a été essayé comme antagoniste de ces crises particulières à trois dosages différents : 100, 50, 25 mg/kg par voie intramusculaire sur trois lots de deux chats. Le composé a été injecté dans tous les essais 1 heure 15 minutes avant la morphine. Dans l'ensemble il y a une action antagoniste certaine, l'effet n'étant d'ailleurs pas proportionnel aux doses de 4306 C.B.

VIII - Activité anti-strychnine : la strychnine augmente considérablement les réflexes d'excitabilité de la moelle et des centres médullaires. Mais cet alcaloïde exerce en outre une action sur les centres nerveux supérieurs.

Chez la souris, la strychnine injectée à la dose de 2 mg/kg par voie intra-péritonéale, détermine rapidement des contractions musculaires toniques et cloniques violentes et des convulsions se terminant rapidement par la mort de l'animal.

L'action préventive a été étudiée par administration de doses de 25 et 50 mg/kg P.O. , une heure avant la strychnine. Pour la dose la plus élevée, nous avons obtenu une diminution des crises convulsives et des myoclonies et la survie de 8 souris sur 10. Pour la dose la plus faible, 4 souris sur 10 sont mortes de crises convulsives.

IX - Agressivité et sociabilité (étudiées chez le chat)

Certains chats se montrent spontanément agressifs vis-à-vis de la souris blanche. Beaucoup aussi se montrent peu sociables vis-à-vis de l'homme qu'ils craignent en général quand ils ne vivent pas continuellement avec lui, et sont claustrés.

Le 4306 C.B. est doué de propriétés anxiolytiques assez marquées : dans tous les cas la sociabilité vis-à-vis de l'homme a été nettement améliorée bien que les animaux aient été choisis intentionnellement peu abordables.

X - Test de combativité : deux rats mâles adultes mis en présence l'un de l'autre, dans une cage de dimensions réduites et soumis à des stimuli nociceptifs sous la forme d'un courant électrique, deviennent agressifs l'un vis-à-vis de l'autre et prennent la position de boxeurs. Les animaux utilisés pour les essais thérapeutiques se servent de témoins à eux-mêmes.

L'expérimentation complète a porté sur 120 rats :

- à 25 mg/kg P.O. : protection de 62 % pour 30 minutes et 1 heure
- à 50 mg/kg P.O. : protection de 86 % pour 30 minutes et de 60 % pour une heure.

XI - Potentialisation de la narcose à L' HEXOBARBITAL :

L'héxobarbital, à la dose de 75 mg/kg par voie intra péritonéale, entraîne l'endormissement chez la souris. L'administration de 4306 C.B., 30 minutes avant l'héxobarbital, aux doses de 2,5 et 1,25 mg/kg, allonge de façon hautement significative la durée du sommeil : en effet, les temps moyens de sommeil sont les suivants :

- Témoins : 31,5 minutes
- Dose de 1,25 : 41,9 minutes
- Dose de 2,5 : 54,3 minutes.

XII - Influence sur le conditionnement : le test utilisé est inspiré du "jumping-box", mais il en diffère par le fait qu'il n'y a pas d'obstacle à franchir pour passer d'un compartiment à l'autre. L'apprentissage des animaux est plus ou moins long. Les moins doués qui font plus de 30 % d'erreurs au bout d'un mois d'apprentissage sont éliminés.

Le 4306 C.B. administré à la dose de 10 mg/kg P.O., une heure avant l'épreuve, a permis de constater que non seulement les animaux ne sont pas déconditionnés, mais que leurs performances sont nettement meilleures dans l'ensemble.

De plus, un fait mérite d'être signalé : alors que même chez les animaux soumis depuis plusieurs mois à ce test, on constate toujours au moment de l'épreuve, une certaine anxiété, se traduisant par des défécations, le hérissément des poils et une certaine agressivité, les animaux prétraités sont très calmes et exécutent leurs déplacements avec moins de brusquerie et semblent prêter plus d'attention au signal lumineux avertisseur.

B - ACTION SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE ET LES MEDIEATEURS CHIMIQUES

1 - Chez le chien :

Chez le chien anesthésié à l'uréthane, les effets du 4306 C.B. sur la pression artérielle ont été variables d'un sujet à l'autre. Cependant, dans l'ensemble il n'y a pas d'effet marqué, mais on observe parfois une hypotension progressive qui s'accuse avec la répétition des doses et se montre assez durable.

En ce qui concerne les médiateurs chimiques, les répercussions sont les suivantes :

- hypertension adrénalinique)
- hypertension nor-adrénalinique) diminuées.
- hypotension acétylcholinique : pratiquement inchangée.
- hypotension histaminique : pratiquement inchangée.
- excitation du bout cardiaque du pneumogastrique est également inchangée après 4306 C.B.

En ce qui concerne le rythme cardiaque, il est toujours légèrement ralenti sans que la différence n'ait jamais excédé 15 % du rythme initial.

2 - Chez le cobaye :

Le rythme cardiaque est toujours ralenti, mais les perturbations électrocardiographiques à type de bloc auriculo-ventriculaire n'apparaissent que peu de temps avant la mort par arrêt cardiaque.

C - ACTION SUR LES MOUVEMENTS RESPIRATOIRES

L'action du 4306 C.B. sur la respiration a été étudiée sur le chien anesthésié à l'uréthane. On constate que le rythme est assez nettement accéléré, alors que l'amplitude des mouvements est diminuée.

D - ACTION SUR LA DIURESE

Cette étude a été faite sur le rat. Les résultats rapportés ont montré que le 4306 C.B. n'exerce pas d'action sur la diurèse. L'excrétion sodique est légèrement augmentée de même que le rapport $\frac{\text{Na}}{\text{K}}$.

E - ACTIVITE ANALGESIQUE

L'activité analgésique éventuelle est étudiée par le test de la plaque chauffante chez la souris.

Le 4306 CB exerce un effet analgésique net mais retardé, tout à fait différent de celui de la morphine. de plus il convient d'ajouter que les doses utilisées : 10 et 20 mg/kg P.O., sont très élevées par rapport à celles qui sont actives sur la musculature squelettique, les convulsions produites par une substance chimique, un courant électrique, etc...

F - ACTIVITE ANTISPASMODIQUE EVENTUELLE

Son étude a été faite sur le duodénum isolé de rat, maintenu en survie dans du liquide de Tyrode à 37° aéré en permanence.

Le 4306 CB ajouté au bain nourricier, n'a pas eut d'effet propre, sauf pour la concentration la plus forte où il a entraîné une légère diminution du tonus.

En ce qui concerne l'action antagoniste vis-à-vis d'un spasmogène type chlorure de baryum, elle est inexistante.

Après cette étude pharmacodynamique complète, il est possible de résumer de la façon suivante les principaux phénomènes observés :

Au niveau du système nerveux central :

- Il agit sur la musculature squelettique dont il diminue fortement le tonus et la contractilité.
- Il se montre fortement anti-convulsivant aussi bien sur les convulsions induites par le pentétrazol que par l'électrochoc.
- Il diminue la curiosité des animaux ou l'intéressement au milieu ambiant.
- L'actographie spontanée est réduite essentiellement chez la souris et accessoirement chez le rat.
- La motricité provoquée est également réduite.
- Il diminue l'agressivité.
- Il est anxiolytique et facilite de ce fait le conditionnement.
- Il potentialise la narcose à l'Héxobarbital.

Ses effets sur le système cardio-vasculaire sont assez discrets

De même que sur la diurèse

Au point de vue respiratoire : le rythme est accéléré et l'amplitude diminuée.

Le 4306 CB. a une activité analgésique, mais pour des doses très élevées.

Il n'a pas d'activité anti-spasmodique propre.

ETUDE TOXICOLOGIQUE

I - TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë a été étudiée dans deux espèces animales :

a - Chez le rat : par voie orale seulement :

la dose DL 50 est supérieure à un gramme par kilo.

b - Chez la souris : par voie orale et par voie intra-péritonéale :

DL 50 voie orale : 700 mg/kg

DL 50 voie intra-péritonéale : 290 mg/kg.

A titre de comparaison, signalons que la toxicité aiguë du Diazépam (VALIUM) est de 720 mg/Kg per os et de 220 mg/kg en intra-péritonéale.

Les symptômes de l'intoxication aiguë par le 4306 CB se caractérisent par une atonie totale et un état de torpeur des animaux qui peut se prolonger pendant 48 heures et plus aux doses élevées, mais qui n'est pas un sommeil vrai.

II - TOXICITE CHRONIQUE

La toxicité chronique a été étudiée chez le rat, le lapin et le chien, avec des gélules de 5 et 10 mg, prises par voie orale.

L'expérimentation sur le chien, la dernière en date, est comparable quant aux résultats à celle effectuée sur les autres animaux.

L'intoxication à long terme a été réalisée par administration orale quotidienne, pendant trois mois, de doses de 10 et 24 mg, de 4306 C.B. par kilo de poids vif.

Les résultats ont été les suivants :

- la croissance des animaux a été comparable à celle des animaux témoins du même sexe.

- chez les animaux mâles traités à la plus forte dose, des troubles d'origine nerveuse sont apparus en cours d'expérimentation, mais ils ont été fugaces. Un animal, sur les 24, est mort sans qu'il ait été possible d'établir une relation certaine entre le décès et l'administration du produit.

- Dans l'étude des valeurs hématologiques et biologiques, une seule anomalie a pu être mise en évidence dans le lot traité à forte dose, en l'occurrence, une augmentation des phosphatases alcalines.

- Les examens anatomopathologiques et histopathologiques n'ont pas permis de mettre en évidence un effet toxique du produit. L'étude de la valeur pondérale relative a montré que, chez les animaux traités à forte dose, le foie était plus gros.

- A la lumière des plus récentes publications de toxicologie, nous pouvons interpréter les différentes anomalies constatées chez les animaux traités à forte dose, comme étant la résultante d'une réaction physiologique au niveau hépatique : réaction signalant qu'un seuil critique a été atteint.

En conclusion, les expertises successives ont confirmé la parfaite tolérance du 4306 C.B. aux doses thérapeutiques.

POUVOIR TERATOGENE EVENTUEL

L'action sur la gestation, la morphologie foetale et le développement post-natal a été étudiée sur trois espèces : souris, ratte et lapine. L'expérimentation a été réalisée suivant le schéma classique suivant : la moitié des femelles gestantes subit, la veille de la mise bas normale, une césarienne permettant de dénombrer et d'examiner les foetus à 24 heures du terme. L'autre moitié des femelles gestantes met bas normalement, les jeunes étant observés jusqu'à la puberté. Cette dernière phase n'est pas réalisée chez la lapine.

- 61 souris traitées par voie orale ont donné 495 foetus ou jeunes normaux.

- 75 rattes traitées par voie orale ont donné 732 foetus ou jeunes normaux.

- 13 lapines traitées par voie sous-cutanée ont donné 85 foetus normaux.

Cette étude a démontré l'absence totale d'effets tératogènes du Clorazépate.

- IV -

UTILISATION PRATIQUE DU MEDICAMENT

CHAPITRE IV

UTILISATION PRATIQUE DU MEDICAMENT

ET CONDUITE DU TRAITEMENT

Formes médicamenteuses :

Nous avons utilisé lors de notre expérience les gélules dosées à 5 mg de Clorazépate dipotassique, laissant l'autre présentation (gélules dosées à 10 mg) qui, pour l'usage que nous en faisions, ne permettait pas une aussi grande souplesse dans le traitement.

Posologie : Le schéma thérapeutique le plus utilisé, fut le suivant :

. Premier jour : 3 gélules, soit une le matin, une à midi, une le soir.

. Deuxième jour et suivants : 4 gélules, soit une le matin, une à midi, deux le soir.

. Quelques rares fois, les 4 gélules quotidiennes donnant un résultat fugace ou incomplet, la dose journalière fut augmentée sans jamais dépasser 35 mg.

. D'autres fois, une dose quotidienne de 5 mg fut suffisante pour apporter une amélioration satisfaisante. (n° 30)

Durée du traitement :

La durée fut également très variable, allant de quelques jours à deux mois et plus.

Pour les malades hospitalisés puis revus en consultation par la suite, une dose d'entretien souvent moindre remplaçait à la sortie du service la dose hospitalière.

Surveillance du traitement :

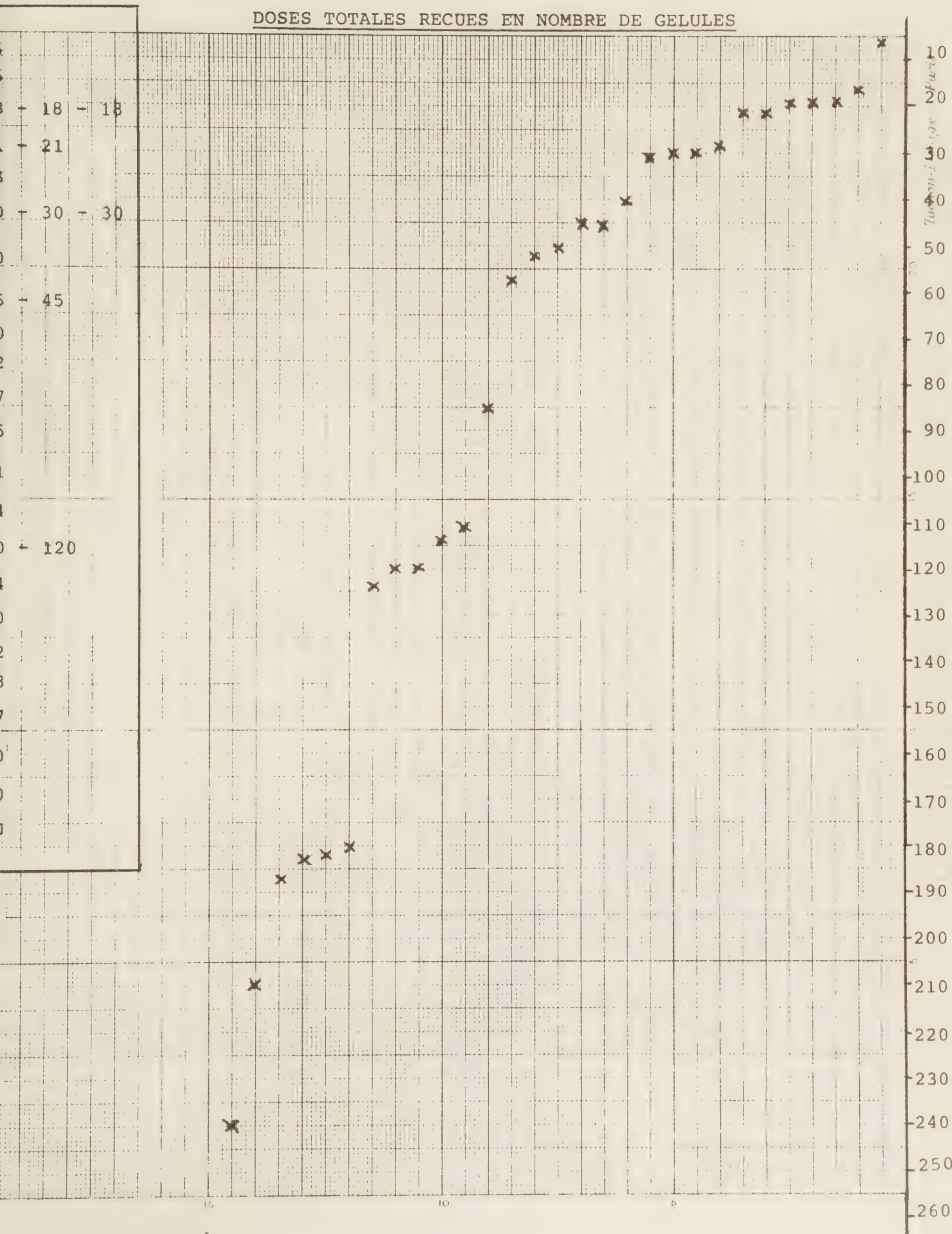
Elle fut variable, suivant l'existence ou non d'un séjour hospitalier.

Il est certain que le groupe de malades hospitalisés, fut soumis à une surveillance plus minutieuse, au jour le jour.

Les examens dits de routine furent pratiqués à chaque entrée et à chaque sortie : numération et formule sanguine, urée sanguine, glycémie, etc...

Des examens plus complexes tels que des tests de coagulation, l'étude des fonctions hépatiques, des épreuves rénales, étaient réservés à des cas plus particuliers pouvant apporter des éléments intéressants.

DOSES TOTALES RECUES EN NOMBRE DE GELULES



DUREE DU TRAITEMENT EN JOUR

2
6
6
6
7
7
7
10
10
13
15
15
16
19
20
25
27
31
32
35
40
43
47
58
60
60
64
70
70
80

15

10

5

20

3

6

5

- V -

LES OBSERVATIONS

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

Madame A. est une femme de 60 ans, légèrement obèse et hypertendue : maxima variant entre 17 et 22.

Lorsque ce dernier chiffre est atteint, apparaissent céphalée et somnolence, témoins d'une poussée d'oedème cérébral.

D'autre part, cette femme présente une cataracte (non diabétique) qu'il est devenu nécessaire d'opérer. A l'annonce de cette nouvelle, la malade présente des signes d'anxiété qui vont croissant. C'est pour cette raison que la malade est mise à 3 gélules de 4306 C.B. par jour.

Bien entendu, les médications hypotensives antérieures sont poursuivies.

La drogue a été prise de façon régulière pendant la quinzaine qui a précédé l'intervention.

Il est clairement apparu à l'entourage de l'intéressée, comme à elle-même, qu'un effet sédatif net était obtenu.

De plus, il est intéressant de noter qu'au cours de ces quinze jours de traitement, la tension artérielle n'a jamais dépassé le chiffre de 19 pour la maxima.

Le 4306 C.B. a rempli dans cette observation un rôle correct de sédatif de l'anxiété, sans effet hypnogène.

Cette jeune fille de 23 ans appartient à une famille où l'anxiété est fréquente et où des troubles mentaux se sont peut-être manifestés.

Lorsqu'elle est vue le 25 août 1966, elle souffre d'une impossibilité quasi matérielle de sortir de chez elle sans être accompagnée, de véritables angoisses de mort et de temps à autre, de palpitations.

A cette époque Mademoiselle F... se prépare à affronter un examen de licence ès lettres, ce qui a pour effet d'aggraver son état d'anxiété.

On lui laisse donc les drogues calcifiantes qu'elle prenait précédemment, auxquelles on ajoute du 4306 C.B. à raison de 2 à 4 gélules par jour.

Mademoiselle F... est revue le 4 novembre 1966. Elle annonce qu'elle a réussi son examen et malgré le départ de son fiancé pour le service militaire, son anxiété se calme et les angoisses de mort ont disparu.

Par contre, la crainte de sortir seule n'est pas entièrement évanouie et Mademoiselle F... use de subterfuges pour se faire accompagner le plus souvent possible.

Elle considère qu'elle a tiré grand bénéfice des comprimés de 4306 C.B. qu'elle a utilisés à la dose de 2 à 4 gélules par jour, suivant le degré de ses angoisses. Elle demande à en être à nouveau pourvue.

En conclusion, et compte tenu des autres médications anxiolytiques utilisées auparavant, il semble que le 4306 C.B. ait obtenu un résultat particulièrement favorable encore qu'incomplet.

Madame T... 41 ans, a été hospitalisée pour un purpura considéré comme idiopathique et évoluant depuis 6 mois environ sans manifestation hémorragique inquiétante à part une ménorragie.

La rate était peu augmentée de volume ; le facteur menstruel a paru assez important pour être traité de façon plus particulière par la testostérone.

Quoi qu'il en soit, l'anxiété de l'intéressée a paru extrêmement intense dès le début de son séjour hospitalier, soit le 8 novembre 1966.

Il lui a donc été rapidement prescrit des dragées de 4306 C.B. à la dose de trois dragées puis de quatre à partir du 25 novembre.

Cette dose a du être maintenue jusqu'à la fin du séjour, c'est-à-dire le 10 décembre et les quatre dragées de 4306 C.B. ont, selon toute apparence, réussi à contenir l'anxiété assez légitime qui se manifestait chez cette malade menacée d'hémorragies.

Il est à remarquer à cette occasion que la drogue n'a eu aucun effet fâcheux sur la numération globulaire, le taux des plaquettes sanguines ; de plus, le temps de saignement et de coagulation se sont progressivement améliorés pendant le séjour de la malade et sous l'influence du traitement.

Madame M... 66 ans, après quelques jours passés en chirurgie pour réduction de fracture de jambe, arrive dans le service le 25 février 1966, pour ictère post-transfusionnel.

Il s'agit d'une femme qui vient faire régulièrement rééquilibrer une cirrhose, légèrement ascitique qui évolue lentement.

Cette femme présente d'autre part un caractère à tendance hypomaniaque qu'il est important de noter ici.

Fin mars, l'ictère a disparu. La malade tombe en faisant ses premiers pas et on la relève avec une importante plaie sus-rotulienne s'accompagnant d'un gros décollement cutané.

La malade devient alors agitée et développe un petit syndrome dépressif qui sera traité à partir du 18 mai par 4306 C.B. à raison de 3 comprimés par jour.

Sur le plan psychique l'amélioration est nette et la malade récupère progressivement son sens critique. Malheureusement sur le plan physique : l'E.G. est mauvais, une importante nécrose cutanée au niveau de jambe se constitue.

Le traitement est arrêté au 6ème jour devant l'apparition d'une somnolence : en fait il s'agissait d'un coma hépatique dont la malade mourra 3 jours après l'arrêt du traitement.

Monsieur Bernard P... 41 ans, est hospitalisé en médecine le 23 octobre 1966 après de sérieuses aventures pathologiques.

En effet, ce sujet, bien portant jusque là, fut pris d'une violente douleur de l'hypocondre droit le 17 octobre, puis présenta rapidement une défense importante et quelques vomissements. Le diagnostic de cholécystite aiguë apparaissait pratiquement évident. Une enquête bactériologique était lancée par les chirurgiens.

Le 21 octobre, la température était à 40° et la situation assez dramatique pour imposer une intervention qui mit en évidence l'existence d'une cholécystite lithiasique jusque là totalement ignorée du sujet.

Le lendemain, l'hémoculture préalablement pratiquée revenait positive au bacille d'Eberth. Il s'agissait donc d'une septicémie à Eberth à point de départ vésiculaire.

L'interrogatoire de ce malade révéla l'antécédent maternel d'une lithiase non seulement biliaire, mais hépathique, qui avait conduit à une cascade d'opérations chirurgicales aboutissant au décès de l'intéressé.

Il s'installa donc chez Monsieur P..., à l'occasion de ce rapprochement inévitable un état d'angoisse assez sévère qui risquait de retentir fâcheusement sur son état général.

Il fut donné à cet effet du 24 au 31 octobre 4 gélules par jour de 4306 C.B. Indépendamment de l'amélioration due à l'antibiothérapie spécifique, il est apparu clairement que le médicament a joué chez ce sujet un rôle sédatif très remarquable sans retentir sur le pouls et la tension artérielle qui est restée basse, mais stable (située entre 11/7 et 91/2 /5) pendant une période d'un mois, c'est-à-dire pendant et après usage du C.B.

L'opinion de l'entourage médical et infirmier du sujet a été unanime à considérer le bon effet de cette drogue dans le cas rapporté ici.

Madame L... 39 ans, est vue à la consultation le 11 octobre 1966 pour une hypertension artérielle s'accompagnant de céphalées occipitales ; d'anxiété, d'irritabilité, d'asthénie.

Pour ces troubles d'accompagnement, il est prescrit 3 gélules par jour de 4306 C.B.

La malade n'est revue que le 20 décembre 1966. Elle déclare qu'elle a fait deux syncopes récentes et qu'elle a souffert de la tête, vraisemblablement à la suite d'une mastoïdite fort ancienne.

Intérogée sur l'efficacité des gélules de C.B., elle déclare que celles-ci ont déclenché chez elle un oedème de la face dès le premier jour d'administration. Elle décide d'en cesser la prise dès le second jour.

Les médicaments ayant été détruits, il ne fut pas possible à Madame L... de faire une contre-épreuve en essayant à nouveau la drogue.

Madame H... 47 ans, entre dans le service le 21 décembre 1966 pour une énorme tuméfaction de la région deltoïdienne droite.

Cette femme a subi quatre ans auparavant une opération de Halsteadt, puis un traitement radiothérapique pour un cancer du sein droit.

Elle a conservé en séquelle un "syndrome du gros bras" du côté droit.

Tout récemment, une douleur intense est survenue au niveau de l'épaule, qui a fait supprimer le manchon en latex qui tentait de réduire le gros bras. Parallèlement apparaissait une fièvre à 38°2. Un traitement anti-inflamatoire à la phénylbutazone prescrit à cette époque déclencha une hématomose.

Une exploration chirurgicale mettra enfin en évidence une poche purulente staphylococcique périscapulaire droite.

Chez cette femme l'anxiété fut extrêmement intense tout au long de l'évolution de cette staphylococcie. De plus une attitude hostile, une agitation, des crises de larmes rendaient les soins difficiles.

On lui donne donc des gélules de 4306 C.B. à partir du 25 décembre à raison de 4, puis 5, puis 7 gélules par jour ; la dose étant ramenée à 3 le 6 janvier.

Nous pouvons affirmer que l'usage de ce médicament a entraîné une notable diminution de l'anxiété.

Il faut souligner ici que d'une part la drogue a été utilisée sans dommage à des doses considérables ; d'autre part un certain nombre d'examen biologiques pratiqués après la fin du traitement a confirmé la bonne tolérance du médicament.

Cette observation est à classer à l'actif du 4306 C.B.

Madame Y.K.... âgée de 66 ans est hospitalisée en septembre, puis en décembre 1966, pour syndrome post-commotionnel secondaire à un traumatisme crânien datant de mars 1965.

Les examens objectifs sont pratiquement négatifs, malgré l'existence de vertiges, de bourdonnements d'oreille, de troubles digestifs.

Au cours de l'hospitalisation et après usage d'un hypnotique et de calmants digestifs mineurs, la malade est mise à 3 gélules par jour de 4306 C.B. pour une période de dix jours.

On observe l'atténuation, puis la disparition des phénomènes anxieux.

Madame T..., 81 ans, entre dans le service pour un réveil douloureux d'un vieil ulcère gastrique avec asthénie, anorexie, amaigrissement récent.

Les explorations radiologiques à la recherche d'une transformation néoplasique ne montrent pas d'image suspecte. Cependant, on prolonge le séjour hospitalier afin de réalimenter progressivement cette dénutrie.

Brusquement au 17ème jour de son hospitalisation, Madame T... fait une hémiplégie gauche avec aphasie et troubles sphinctériens.

Son agitation extrême nécessite une contention jour et nuit.

A partir du 19ème jour est entrepris un traitement par le 4306 C.B. à raison de 4 gélules par jour.

Le retour au calme se fait d'une façon spectaculaire en même temps qu'une récupération s'ébauche. Le malade prend un kilo.

Cependant, au 31ème jour un nouvel accident vasculaire cérébral emporte la malade.

Mademoiselle A..., âgée de 61 ans, est suivie en consultation depuis une dizaine d'années pour de tenaces phénomènes post-ménopausiques, avec petits signes dépressifs sur fond d'anxiété.

Le 18 février 1967, Mademoiselle A... se plaint d'une recrudescence des bouffées de chaleur, de la persistance de ses angoisses où transparaissent quelques petits signes de type obsessionnel.

Il a été donné à ce moment à l'intéressée (en plus du Calcium et du Tachystérol donnés auparavant) des gélules de 4306 C.B. à raison de 2 à 4 par jour.

Par une lettre de fin mars, Mademoiselle A... nous déclarait que son état anxieux avait été amélioré par les comprimés qui lui avaient été remis et qu'elle souhaitait en être à nouveau munie.

Dans cette observation, l'état d'anxiété chronique qui n'entraînait pas de graves perturbations générales a été combattu de façon efficace par le 4306 C.B.

Madame K..., 30 ans, mariée, deux enfants, entre dans le service le 15 février 1966 pour troubles de type dépressif, avec "crises de nerfs" sommeil fortement instable, frigidity.

Mais c'est une importante asthénie matutinale, s'aggravant sans cesse depuis deux ans, et ayant entraîné un arrêt des activités professionnelles, qui reste au premier plan ; le tonus ne réapparaissant progressivement que vers le soir.

Les examens physiques et biologiques n'apportent aucun argument en faveur d'une affection organique.

De nombreuses drogues comme : Adrifane, Extraits Thyroïdiens, et même Tofranil ont été prescrites sans résultat.

Le 18 février la malade est mise au 4306 C.B. à raison de 4 gélules par jour. Le traitement est institué en milieu hospitalier, puis poursuivi de façon ambulatoire dès le cinquième jour.

Madame K... a été revue en consultation un, puis deux mois après avoir quitté le service : aucune amélioration n'a été enregistrée.

Madame O..., 57 ans, mariée, 5 enfants, entre dans le service le 22 février 1966 pour asthénie, amaigrissement (quatre kilos en six mois) accompagnés d'un petit état dépressif.

Elle nous est confiée pour la recherche d'une lésion organique.

L'état dépressif de fond s'est aggravé chez cette femme à l'occasion de la ménopause et plus particulièrement lors de la mort accidentelle de son fils aîné. Sa fille, comitiale, représente d'autre part, un thème de culpabilité évoqué à plusieurs reprises.

Une grosse asthénie (surtout matinale) entrave travaux ménagers, et loisirs, et entraîne un désintéressement progressif.

Nausées, palpitations, vertiges, bouffées de chaleur, paresthésies lombaires enrichissent et complètent le tableau.

Madame O... est rapidement mise à quatre gélules de 4306 C.B. plus trois comprimés de Laroxyl par jour.

L'amélioration commence à se dessiner vers le cinquième jour : sommeil et appétit se normalisent, nausées et vertiges s'estompent et disparaissent, l'asthénie se dissipe.

Au bout de 22 jours, la malade est transformée : disparition des troubles, prise de poids (2 kilos) ; elle quitte le service avec le traitement suivant :

- 3 gélules 4306 C.B.

- 3 comprimés Laroxyl

Au cours des contacts ultérieurs (consultation et lettres) nous avons appris que Madame O... avait repris une vie totalement normale et active.

Par deux fois seulement, elle avait vu réapparaître ses maux, lors d'importants efforts physiques.

Cette observation peut être considérée comme très franchement favorable.

Madame Z..., 38 ans, est transférée en service de médecine le 20 mars 1966, après un séjour en chirurgie, motivé par des douleurs épigastriques, des vomissements et un ralentissement du transit.

Le trouble était en fait plus médical que chirurgical, mais les épigastralgies étaient assez violentes pour entraîner une anorexie secondaire.

Il existait en outre une céphalée frontale et occipitale s'accompagnant parfois de sensations vertigineuses.

Enfin, de temps à autre survenait une douleur sternale gauche avec sueurs et angoisses.

L'organicité de ces différents troubles n'a pu être démontrée.

Il a donc été donné à cette malade 4 gélules de 4306 C.B. par jour.

Progressivement, l'intéressée se détend et ses troubles digestifs s'estompent :

Après 13 jours de traitement les nausées ont disparu, les épigastralgies sont presque absentes ; par contre les céphalées sont peu sensibles à la drogue.

La malade, agréablement surprise par cette amélioration, quitte le service avec un traitement d'entretien.

Après un mois et demi, Madame Z... est venue en consultation : nausées et ralentissement du transit sont réapparues de temps en temps, mais de façon plus espacée. Les céphalées, par contre, ont complètement disparu.

Dans l'ensemble, la mise en oeuvre du traitement a entraîné une amélioration sensible de l'angoisse viscérale de cette malade.

Madame B..., 45 ans, 5 enfants, est hospitalisée le 18 juin 1966 pour asthénie croissante, anorexie, amaigrissement de 6 kilos.

Depuis fort longtemps, elle est porteuse d'une hernie hiatale dont elle souffre peu actuellement. Les éructations qui accompagnent cette malformation font sa fierté et elle en parle avec une certaine ostentation.

Il existe également un net ralentissement du transit.

En dehors de ces éléments d'ordre digestif, Madame B... présente depuis près de deux ans une asthénie allant jusqu'à l'apragmatisme et une perte de l'affectivité.

Sur ce fond, surviennent, à la moindre contrariété des accidents paroxystiques : malaises, suffocations, chutes au sol (sans perte de connaissance, ni émission d'urine).

Parmi les antécédents sérieux, il faut noter :

- une hystérectomie pour fibrome il y a onze ans.
- une staphylococcie, puis un ictère il y a deux ans, qui semblent avoir aggravé l'état mental de l'intéressée.

Un électro-encéphalogramme pratiqué dès l'admission a montré quelques signes irritatifs non focalisés, renforcés par l'hyperpnée et la SLI.

Pendant 6 jours, on donna à Madame B... 3 gélules de 4306 C.B. Il n'y eut aucun malaise pendant ces six jours.

Mais malgré l'intérêt qui lui était témoigné, Madame B... a quitté le service sans accepter le traitement d'entretien et sans revenir à la consultation.

La dominante de l'intéressée n'était pas ici de type anxieux et le 4306 C.B. a entraîné une certaine sédation, mais sans évidemment permettre une meilleure réinsertion sociale.

Madame R..., 71 ans, est hospitalisée le 19 avril 1966, pour crises angineuses et azotémie à 3 grammes.

Cette femme est pâle, fatiguée, agitée et très angoissée et elle présente en plus des vomissements fréquents, au moins quotidiens. Sa tension se situe autour de 21/10.

Dès son entrée dans le service, Madame R... est traitée dans le sens coronarien et, dans la mesure du possible, dans le sens urémique.

L'état d'anxiété où elle se trouve conduit à prescrire en plus 2 gélules par jour de 4306C.B. dans un but symptomatique et aussi dans celui de prévenir l'aggravation des spasmes coronariens par l'influence fâcheuse de l'angoisse.

Le décès surviendra 20 jours plus tard, malgré les efforts thérapeutiques.

Mais on pouvait noter l'amélioration nette des troubles subjectifs et de l'agitation malgré la persistance des vomissements azotémiques qui entraînaient une perte médicamenteuse.

Le 4306 C.B. a donné dans cette observation une grande amélioration au "confort psychique" de l'intéressée et l'a protégée contre les angoisses de ses derniers jours.

La dose de deux dragées seulement par jour est apparue comme suffisante et ceci s'explique peut-être par la mauvaise élimination rénale chez Madame R...

Madame M..., 69 ans, est admise le 19 avril pour l'étude d'une dysglycémie, alors qu'elle séjournait dans une maison de repos psychiatrique.

Dès son arrivée, l'attitude d'opposition et l'agitation sont frappantes. De plus, Madame M... est insomniaque, anorexique et avoue une tendance cancérophobe (le médecin qui nous adresse cette malade nous signale qu'elle a quelques préoccupations hypocondriaques).

En dehors des 3 capsules de Valium qui lui avaient été précédemment prescrites et qui sont maintenues, on donne 4 gélules par jour de 4306 C.B.

Pendant les 5 premiers jours de traitement, l'intéressée se sent mieux, dort mieux, revendique moins ; mais l'apparition d'une somnolence nous oblige à ramener les doses de Valium à 2 capsules et de 4306 C.B. à 2 gélules.

Malheureusement cette réduction entraîne une réapparition des troubles du caractère.

Les examens para-cliniques étant terminés, le traitement par le 4306 C.B. fut suspendu et Madame M... à nouveau confiée aux psychiatres après 20 jours d'hospitalisation.

Madame P..., 31 ans, mariée, sans enfant, est hospitalisée le 21 mars 1966 pour fatigue et amaigrissement.

Depuis 1 an, la malade a cessé toute activité professionnelle du fait de son asthénie.

Aucune cause organique n'ayant pu expliquer ces symptômes, plusieurs traitements à visée psychotrope furent tentés mais sans résultat.

L'Equanil et le Gardénal furent les derniers essais thérapeutiques.

Dès son admission, on est frappé par l'extrême émotivité de cette femme. Elle nous dit être asthénique, anorexique, insomniaque et souffrir de la nuque.

De nouvelles explorations n'apportent rien de neuf. On prescrit le 29 mars 1966, 4 gélules de 4306 C.B. par jour. L'amélioration est particulièrement rapide : la malade se détend à vue d'oeil, son humeur devient égale, l'asthénie disparaît, les cervicalgies rétrocedent.

Douze jours d'hospitalisation ont suffi pour rétablir un équilibre très valable. La malade quitte le service nantie de ses gélules de 4306 C.B. avec l'ordre d'en prendre 3 par jour.

Lorsque Madame P... est revue un mois et demi plus tard à la consultation, elle nous confirme que l'amélioration se poursuit.

Quatre mois plus tard, nous recevons une lettre de l'intéressée où nous pouvons lire : "retour progressif de l'appétit ... très nette diminution de mon hypernervosité ... disparition totale des douleurs de la nuque, même à l'approche des règles ..."

Toutefois, il faut noter que la vie génitale de Madame P... a été discrètement perturbée par le médicament, ce dernier entraînant un certain retard au déclenchement de l'orgasme.

Toutefois, nous persistons à considérer cette observation comme très franchement favorable.

Madame N... 56 ans, entre dans le service le 22 février 1966 pour cervicalgie.

On note dans les antécédents l'existence d'un petit état dépressif ancien, aggravé par la mort de son fils, puis à l'occasion de la ménopause.

La malade se plaint d'asthénie matinale, avec "tête lourde" ou "tête vide", de céphalées, de cervicalgies, de sensations vertigineuses.

L'examen physique est normal et tous les examens complémentaires pratiqués dans le service n'apportent aucun renseignement intéressant.

La malade avant son admission a été successivement traitée par le Torécam, le Théralène, le Valium, sans aucune amélioration.

Madame N... est donc mise au 4306 C.B. du cinquième jour au dix-huitième jour de son hospitalisation à la dose de 4 gélules par jour (les huit derniers jours ont été ajouté 3 comprimés de Laroxyl).

A sa sortie la malade suivra un traitement d'entretien à la dose de 3 gélules par jour.

Madame N... revue en consultation au bout d'un mois, nous semble améliorée : céphalées et asthénie matinale ont sensiblement diminué et les autres troubles subjectifs ont disparu.

Malheureusement, ces résultats sont temporaires, car deux mois après on enregistre la réapparition de toute la symptomatologie qui existait à l'entrée dans le service.

En résumé, le résultat global est transitoirement positif puis redevient négatif. Cette observation peut se classer comme très insuffisamment favorable.

Madame P..., 64 ans, nous fut passée de chirurgie, un mois après une intervention pour hernie ; en effet, elle présentait à ce moment un tableau clinique typique d'embolie pulmonaire, confirmée électriquement.

Cet état pulmonaire était accompagné d'un état d'anxiété particulièrement intense (et l'on sait qu'il peut retentir indirectement sur l'état pulmonaire) : il lui fut administré 3 gélules par jour de 4306 C.B. indépendamment des médicaments classiques.

On assisté très rapidement au retour au calme de l'intéressée. Le 4306 C.B. fut maintenu pendant 10 jours.

Il nous semble bien ici que l'usage du 4306 C.B. a grandement favorisé la disparition de l'anxiété et peut-être même évité, dans une certaine mesure, une récurrence d'accident pulmonaire.

Le jeune J.L....., 16 ans, est suivi en consultation depuis 1 an, pour un retard génital.

Il présente en juillet 1966 des angoisses précordiales qui ne paraissent pas imputables à une thyrothérapie modérée.

Après vérification cardiaque, on lui donne donc des gélules de 4306 C.B. à raison de 2 par jour.

Une correspondance s'établir avec la famille qui demande à être munie de nouveau du médicament. Il apparaît en effet indéniable que les angoisses du jeune garçon ont disparu.

Le traitement s'est terminé en septembre 1966 et le malade, revu le 9 novembre, ne présentait plus que de rares angoisses. Ultérieurement, nous avons pu obtenir une évolution pubertaire relativement satisfaisante.

Du point de vue du 4306 C.B., nous pouvons conclure que son action favorable a été très nette.

Madame B..., 70 ans, est hospitalisée le 22 mars 1966 en raison de troubles digestifs, anorexie, brûlures oesophagiennes. On pourra s'assurer du caractère strictement fonctionnel de ces symptômes à la suite de vérifications radiologiques et biologiques.

Parmi les antécédents, il faut noter un accident vasculaire cérébral en 1964, ayant entraîné un état dépressif avec crainte de mort et anxiété permanente.

Dans ces conditions, fut administré pendant 11 jours un sédatif nerveux pour le soir et un anxiolytique classique, avec résultat très moyen.

Dans un second temps, les médications précédentes ayant été arrêtées, on prescrivit 2 comprimés par jour d'Acétyltryptophanate de caféïne, conjointement à 3 gélules de 4306 C.B.

L'état mental de cette dame, selon ses propres dires, et selon l'observation des infirmières, s'est sensiblement amélioré et a permis à l'intéressée de quitter le service 15 jours plus tard, dans un état psychique convenable.

Madame D..., 44 ans est hospitalisée à la suite de la constatation déjà fort ancienne d'une masse thyroïdienne gauche nodulaire assez dure, authentifiée depuis au moins deux ans.

Des explorations diverses conduiront à la conception d'un noyau froid touchant le récurrent et fort suspect de malignité.

Dans la période préopératoire, l'intéressée était particulièrement perturbée et, indépendamment d'un traitement iodé systématique, mis en oeuvre du 1 au 7 avril, il était donné 3 gélules par jour de 4306 C.B.

Malgré la durée brève du traitement, il est indéniable que l'usage du 4306 C.B. a eu ici une action rapide et efficace et qu'il a aidé Madame D... à surmonter une anxiété fort compréhensible.

Madame M... Il s'agit d'une jeune femme de 25 ans, mère d'un enfant de deux ans et qui a déjà été vue de temps en temps à la consultation pour une hypotrophie mammaire, des céphalées et bon nombre de troubles subjectifs.

Le 1er février 1967, elle se plaint cette fois d'une dyspareunie avec frigidité et il apparaît bien que ce trouble est essentiellement en rapport avec un état neurotonique considérable, une certaine anxiété voire une paidophobie.

Dans cet esprit, il est remis à l'intéressée des gélules de 4306 C.B., sans autre sédatifs mais avec une médication stimulante pour le début de la matinée, étant donné l'asthénie de l'intéressée.

Le 29 juin, Madame M... est revue en consultation et déclare que son état a été grandement amélioré par les 3 gélules journalières de 4306 C.B., qui ont entraîné une certaine détente générale ; la fatigue a reparu depuis un ou deux mois après l'arrêt de toute médication, par suite d'un surmenage professionnel.

Dans cette observation intéressante, parce que particulière, le 4306 C.B. a joué un rôle qui paraît bien efficace dans l'état d'hypertonie spasmodique qui contrariait l'intéressée dans sa vie conjugale.

Madame L..., 62 ans, hospitalisée le 9 mars 1967, pour une phlébite superficielle du membre supérieur droit sur varice.

Il existe aussi chez cette malade un état dépressif à rechute, connu depuis de longues années. En raison de l'état veineux qui inquiétait tout particulièrement cette femme, il lui fut donné 3 gélules de 4306 C.B. dès l'entrée et jusqu'à la sortie, c'est-à-dire pendant 19 jours.

Il apparut aux observateurs médicaux que le 4306 C.B. permettait d'obtenir chez la malade une sédation notable de son anxiété.

Nous considérons que le 4306 C.B. a été ici efficace contre l'état anxieux et à peut-être évité une complication éventuelle d'origine veineuse.

Madame D..., 68 ans, hospitalisée le 24 mai 196 , à la suite d'un vomissement de sang rouge avec perte de connaissance.

La suite des explorations montrera qu'il s'agissait d'un épistaxis dégluti, avec découverte supplémentaire de réaction de déviation du complément positive.

Quoi qu'il en soit, l'état d'anxiété de la malade était intense : il a été donné dès le troisième jour de l'hospitalisation et pendant six jours 3 gélules par jour de 4306 C.B.

A la suite de ce délai, l'état psychique de la malade étant inchangé, il nous a semblé nécessaire de prescrire une drogue plus énergique.

Du point de vue de l'utilisation du 4306 C.B. pour un état anxieux, cette observation doit être considérée comme négative.

Madame R... , 44 ans, est hospitalisée le 18 mai 1967 pour un amaigrissement qui s'explique mal.

Cette dame a subi un an plus tôt une hystérectomie pour fibrome et kyste "bénin" de l'ovaire. Elle a alors perdu Cinq kilos, sans qu'aucun des contrôles biologiques et radiologiques ait pu apporter une explication à cet amaigrissement. Tous les dosages hormonaux en particulier, sont normaux.

Cet amaigrissement s'accompagne d'anxiété et d'insomnie, de nausées ; c'est pour cette raison qu'il sera donné à Madame R... du 23 au 30 mai, 3 gélules de 4306 C.B. par jour et un hypnotique léger pour la nuit.

Le résultat semble avoir été assez favorable, sans toutefois que soit obtenu un retour parfait à l'état de sérénité souhaitable.

Madame T..., 31 ans, 3 enfants, entre dans le service le 25 mai 1966 pour malaise général.

Il s'agit d'une femme maigre, frileuse, qui présente un dolico-colon et une colite spasmodique. A noter parmi les antécédents un petit épisode dépressif en 1958 à la suite d'une fausse couche.

Actuellement la malade semble peu souffrir de son abdomen, mais elle se plaint d'angoisses, sans raison, de nausées, de douleurs de la région de la nuque, de troubles vaso-moteurs du visage, de frissons, de tremblement.

Deux jours après son arrivée, Madame T... est mise à 3 gélules par jour de 4306 C.B., auxquelles sont ajoutés 3 comprimés de Spasfon.

Treize jours après, quand elle quitte le service, Madame T... semble bien améliorée : l'angoisse a disparu et les autres troubles subjectifs ont beaucoup diminué.

Nous pouvons considérer les résultats globaux comme favorables bien que nous n'ayons pas revu cette malade ultérieurement.

Madame Q..., 39 ans, 2 enfants, entre dans le service le 21 mars 1966 pour céphalées intenses.

Depuis fort longtemps, cette femme souffre de céphalées occipito-pariétales droites, s'accompagnant inconstamment de paresthésies bilatérales (picotements péribuccaux, de l'oreille externe, de la gorge, sensation de froid ou de moiteur dans les membres inférieurs).

Ces céphalées sont maximales aux périodes prémenstruelles et disparaissent lors des grossesses.

Actuellement ces céphalées sont suffisamment intenses pour entraîner une insomnie. L'électro-encéphalogramme et les examens ophtalmologiques sont normaux.

Pendant dix jours, la malade est mise à 4 gélules de 4306 C.B. La céphalée est améliorée, mais de façon très incomplète.

La malade quitte le service avec un traitement d'entretien de 3 gélules par jour pour deux semaines. Nous ne l'avons pas revue.

Madame L..., 44 ans, mariée, deux enfants, entre dans le service pour état de mal asthmatique.

Cet asthme a débuté dans l'enfance, a disparu à la première grossesse, pour réapparaître à 41 ans, en pleine phase ménopausique.

Actuellement, la malade fait en moyenne 3 crises par 24 heures : après le repas de midi, une vers 18 heures qui précède de façon plus ou moins nette la crise nocturne, cela malgré corticoïdes et Théophylène de façon continue.

A l'entrée il s'agit d'une femme fatiguée et amaigrie (37 kg pour 1 m 59) et anxieuse de façon permanente. Le sommeil et l'appétit sont mauvais.

En plus, d'un traitement énergique de son asthme par les corticoïdes et d'une désensibilisation non spécifique, est instauré après 12 jours d'hospitalisation :

- 1° un traitement par le 4306 C.B. à raison de 3 gélules par jour
- 2° une prise de placebo remplaçant partiellement et prudemment les corticoïdes.

Lentement se produit une amélioration, l'anxiété diminue et les crises diurnes s'espacent. L'appétit revient doucement. La malade paraît moins épuisée.

Après 14 jours d'hospitalisation, Madame L... est beaucoup mieux. Elle a repris 2 kg de poids. Les crises nocturnes s'espacent de plus en plus.

Elle quitte le service le 17 mars pour une maison de convalescence avec un traitement de 3 gélules de 4306 C.B.

Le résultat global peut être considéré comme intéressant et favorable.

Madame B..., 64 ans, était hospitalisée pour la troisième fois dans le service en novembre 1966 avec une cirrhose ascitique d'origine indiscutablement éthylique. Il existait cependant une certaine stabilité et une compensation relative de ses fonctions hépatiques.

Après l'arrêt du traitement cortisonique qui entraînait chez Madame B... une euphorie indiscutable, il a été observé une certaine baisse de son tonus moral, une attitude opposante et vindicative qui conduisaient à donner le 26 novembre une gélule par jour de 4306 C.B.: dose qui fut maintenue jusqu'au 12 décembre 1966.

La dose avait été choisie faible en raison de l'état hépatique de la malade, mais il a été remarqué une parfaite tolérance au médicament et la seule gélule quotidienne a paru donner une franche et très rapide amélioration, sans effet secondaire clinique ou biologique.

Cette observation peut donc être considérée comme favorable.

- VI -

LES RESULTATS

CHAPITRE VI

LES RESULTATS

Avant de conclure, nous examinerons successivement :

- A - Les résultats globaux de notre expérimentation,
- B - Les résultats suivant les types pathologiques,
- C - Nous réserverons quelques pages à l'étude de quelques cas particulièrement démonstratifs,
- D - Après quelques notes sur les modalités d'action de notre produit de référence ...
- E - Nous aborderons rapidement le problème posé par les associations thérapeutiques.

A - RESULTATS GLOBAUX

Ils ont été déjà brièvement rapportés dans le tableau récapitulatif qui suit les observations, avec les codifications suivantes :

- +++ Très bon résultat
- ++ Bon résultat
- + Résultat médiocre
- 0 Résultat nul

Nous voudrions préciser rapidement ici quels ont été les critères de mesure des résultats thérapeutiques, étant donnée la non-chiffabilité de l'appréciation d'un symptôme tel que l'anxiété.

Nous nous réservons de revenir dans le chapitre suivant sur ce problème théorique d'appréciation.

Nous avons convenu de faire correspondre aux résultats thérapeutiques un chiffrage en + :

Prenant pour base la liste des symptômes fonctionnels présentés par le patient lors de l'examen initial, nous avons suivi l'évolution en notant quel ensemble symptomatique persistait et quel ensemble avait disparu au cours des examens successifs.

Ainsi, si nous prenons l'exemple type d'un malade qui aurait présenté dès l'ébord une série symptomatique associant : céphalées, irritabilité, asthénie, insomnie, constipation, amaigrissement, tremblements, soit 7 symptômes,

- à la cotation 0, nous ferons correspondre la persistance, au dernier examen, des 7 symptômes,

- à la cotation +, nous ferons correspondre la disparition de moins de la moitié des symptômes,

- à la cotation ++, nous ferons correspondre la disparition de la moitié des symptômes ou plus,

- à la cotation +++, nous ferons correspondre la disparition totale du tableau symptomatique.

Nous restons conscient de ce qu'a d'approximatif cette correspondance, cependant, la division en 4 catégories seulement permet une évaluation sans trop d'erreurs pour n'importe quel cas étudié.

Ainsi sur les 30 cas de notre travail, nous avons enregistré :

- 8 très bons résultats
- 15 bons résultats
- 4 résultats médiocres, dont un résultat transitoirement bon
- 3 échecs.

Soit :

- 77 % de bons résultats
- 13 % de résultats médiocres et
- 10 % d'échecs.

TABLEAUX PERMETTANT D'EVALUER LES BONS RESULTATS

TYPE D'ANXIETE	Nbre de cas globaux	Isolé		Associé	
		Nbre total	Bon résultat	Nbre total	Bon résultat
A. occasionnelle	7	6	4	1	1
A. de fond	12	5	4	7	4
A. organique	7	7	6	/	/
Agitations	5	2	2	3	3
Divers : A. particulier	3	/	/	3	2
Petites dépressions	6	/	/	6	4

TYPE D'ANXIETE	BONS RESULTATS CHIFFRES	Nbre TOTAL DES CAS	BONS RESULTATS EN POURCENTAGE
occasionnelle	5	7	71 %
de fond	8	12	67 %
organique	6	7	85 %
agitation	5	5	100 %
dépression	4	6	67 %
divers	2	3	67 %

B - RESULTATS SUIVANT LES TYPES PATHOLOGIQUES

Ils sont plus intéressants à analyser, car on peut comparer les différents groupes entre eux; ainsi, avec cette classification, nous avons obtenu :

- 71 % de bons résultats pour le groupe des angoisses occasionnelles.
- 67 % de bons résultats pour le groupe des angoisses de fond.
- 85 % de bons résultats pour le groupe des angoisses organiques.

Pour les trois derniers groupes : groupes des angoisses avec petite note dépressive, des agitations, et groupe dit hétérogène, il n'est pas possible de donner de résultats chiffrés en % de réussite étant donné le petit nombre d'observations : respectivement 6,5 et 3 cas.

Sur le tableau récapitulatif les évaluations traduites en pourcentage ont été mises entre parenthèses afin de rappeler la grande relative de ces chiffres.

C - ETUDE DES CAS PARTICULIERS

Il nous a semblé intéressant, avant la conclusion générale, de rappeler quelques observations intéressantes :

D'abord les trois échecs complets, puis trois observations où le 4306 C.B. nous a paru avoir une action particulièrement remarquable.

A - Les échecs complets

Observation n°6 : c'est celle d'une femme hypertendue, anxieuse et instable. La prise du médicament fut arrêtée dès le deuxième jour : il n'y eut pas de résultat thérapeutique, mais un oedème de la face serait apparu.

Il n'a été possible ici ni d'essayer à nouveau le 4306 C.B. à la recherche d'une amélioration psychique, ni de vérifier s'il existait réellement un rapport entre la prise du médicament et l'apparition de l'oedème : il faut en effet rappeler que cette femme présente encore actuellement des troubles locaux, douloureux en particulier, séquelles d'une mastoïdite ancienne.

Observation n°11 : il s'agit ici d'une femme qui présente une asthénie très importante depuis plusieurs années. Les dizaines de drogues successivement utilisées pour combattre ce trouble se sont toutes montrées impuissantes.

Le 4306 C.B. est lui aussi resté inopérant sur l'état de cette femme, malgré un traitement prolongé pendant plus de deux mois.

Observation n° 25 : dans ce cas d'angoisse pure, transitoire et réactionnelle à une épistaxis, l'indication thérapeutique semblait tout à fait logique ; cependant, après six jours de traitement, aucune amélioration n'ayant été enregistrée, et le confort de la malade l'ayant nécessité, une thérapeutique sédatrice plus intense fut entreprise.

En résumé, il nous est bien difficile de tirer une conclusion pratique quant aux échecs éventuels auxquels il faudrait s'attendre à l'avenir. En effet, parmi ces trois échecs, il y a une anxiété organique, une anxiété de fond, et une anxiété accidentelle.

Nous pouvons même ajouter que, si pour l'observation n°11, l'échec était facilement prévisible, pour l'observation n° 31, notre étonnement de voir l'inefficacité du traitement fut fort grand.

B - Les succès intéressants

D'abord nous grouperons les observations n° 17 (P) et n° 12 (O) qui sont, à notre avis, particulièrement significatives. Il s'agissait en effet, pour ces deux observations, de femmes qui avaient essayé un grand nombre de médications anxiolytiques sans aucun effet.

Le 4306 C.B. a permis à ces femmes dont la vie de tous les jours était très perturbée et posait des problèmes familiaux, d'avoir de nouveau une activité journalière normale et durable.

Il est intéressant de noter également au passage l'intérêt que représente le 4306 C.B. pour la malade présentée dans l'observation n° 15 (R). Chez cette grande malade, une dose infime permet d'obtenir, sans risque, un soulagement et un confort psychique très appréciables.

Enfin, chaque fois que ce produit a été utilisé chez de petits agités, l'effet fut net et n'entraîna pas de somnolence lorsqu'il fut administré seul.

D - MODALITES D'ACTION DU PRODUIT DE REFERENCE

Le 4306 C.B. semble avoir chez l'homme des propriétés fort voisines de celles enregistrées chez l'animal : il nous a semblé être un bon anxiolytique, un bon sédatif.

D'après notre expérience personnelle, nous pourrions codifier l'action du produit de la façon suivante :

1 - Action sur les signes fonctionnels:

Les effets du 4306 C.B. commencent à se manifester après 24 heures de latence, par une sensation de mieux être, puis après quelques jours : par une amélioration des troubles du sommeil quasi constants chez ces malades.

L'action du produit est douce et progressive, même lorsque l'on utilise des doses rapidement importantes.

Le traitement n'entraîne pas de phénomènes secondaires tels qu'un syndrome extra-pyramidal, des troubles de l'équilibre, des vertiges, il respecte les réflexes.

Le fait que le 4306 C.B. n'ait d'action ni sur la mémoire ni sur la vigilance permet aux malades traités de façon ambulatoire d'avoir une vie familiale et professionnelle normales. La somnolence fut signalée deux fois sur trente-deux, il s'agissait en fait dans l'un des cas d'un début de coma hépatique et dans l'autre cas d'une potentialisation médicamenteuse vraisemblable entraînée par l'association : Diazépam + 4306 C.B.

Il est à noter également que le vieillard, sujet classiquement plus sensible, tolère particulièrement bien ce produit (Voir à ce sujet (8)).

Une amélioration amorcée au cours du traitement, a toujours persisté si celui-ci dépassait un mois.

L'effet cumulatif des doses, les phénomènes d'accoutumance et de sevrage au cours de notre expérience personnelle, furent négligeables.

La dose thérapeutique active est sujette à d'énormes variations : 2 à 7 gélules de 5 mg par jour, suivant les sujets; quoi qu'il en soit, les doses les plus fortes ont été parfaitement supportées.

II - Action sur les signes physiques et généraux :

Au point de vue cardio-vasculaire : l'auscultation cardiaque, le pouls n'ont pas été modifiés. La tension artérielle est restée stable ou a subi des modifications minimales.

Au niveau de la sphère digestive : bonne tolérance également. Il n'y eut jamais d'anorexie secondaire ni de troubles digestifs provoqués par l'ingestion de 4306 C.B. (brûlures, nausées, vomissements).

Par contre une prise de poids fut enregistrée dans 80 % des cas. Les bilans hépatiques ne furent pas modifiés au cours du traitement.

Il n'y eut pas de signes cutanés d'intolérance.

Les recherches systématiques d'albumine dans les urines furent toujours négatives.

L'existence de troubles minimes de l'activité génitale normale ne fut rapportée qu'une fois.

TABLEAU DES POIDS DES SUJETS HOSPITALISES, EN DEBUT ET FIN DE TRAITEMENT

N° d'observation	Poids avant traitement	Poids après traitement
4	ascite	ascite
9	43	44
11	63	63
12	54	56
13	61	61
14	39	41
15	44	44
16	38	39
17	45	46,5
18	60	60,5 00
21	57	59,200
23	48	50
28	55	55
29	36,5	39
30	ascite	ascite

TABLEAU DES TENSIONS ARTERIELLES DES SUJETS HOSPITALISES

EN DEBUT ET EN FIN DE TRAITEMENT

N° d'observation	T.A. avant traitement	T.A. après traitement
4	13/8	13/8
9	12/6,5	11/6
11	12/7	11/6
12	15/8	13/6,5
13	12/7	12/8
14	11/6	11/6,5
15	21/12	20/9
16	15/9	15/9
17	11/6	11/6
18	15/10	14/10
21	11/6,5	11/6
23	12/8	12/8
28	12/8	11/7
29	10,5/7	10/6,5
30	14/8	14/8

E - LA QUESTION DES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

Chaque fois que cela a été possible, le 4306 C.B. a été utilisé seul. Cependant, il a été associé 5 fois à une médication dite psychotrope.

- Il s'agissait une fois de DIAZEPAM utilisé à la dose de 3 comprimés par jour associé à 4 puis 2 gélules de 4306 C.B. Cette association entraîna une somnolence qui, malgré l'amélioration clinique, fit interrompre le traitement (obs. n° 16).

- Deux fois ce fut l'AMITRIPTYLINE qui fut utilisée. Dans le premier cas (obs. n° 12) cette drogue fut donnée à raison de 3 comprimés par jour, en association à 4 gélules de 4306 C.B.. Il n'y eut pas d'effets secondaires, et les résultats thérapeutiques furent excellents. A sa sortie, la malade conserva un traitement d'entretien de 3 gélules de 4306 C.B. et, bien que l'Amitriptyline fut supprimée, l'amélioration persista inchangée.

Dans le second cas : (obs. n° 18) l'Amitriptyline fut utilisée à raison de 3 comprimés par jour et associée à 4 gélules de 4306 C.B.. Le résultat fut très médiocre malgré ces doses non négligeables.

- Une fois (obs. n° 26) un hypnotique doux fut donné le soir pour une durée d'une semaine, en plus des 3 gélules journalières de 4306 C.B.

- Une fois enfin, (obs. n° 23) en plus des 3 gélules de 4306 C.B. fut administré un stimulant matinal (non précisé). Il est difficile, dans ce cas, d'apprécier les effets respectifs des deux drogues.

Quant aux autres associations médicamenteuses, à visée non psychotrope, il est certain que leur nombre est grand : puisqu'elles existent dans presque la moitié des observations : sur ces 13 cas, nous n'avons pas remarqué d'interaction entre le 4306 C.B. et la longue liste des substances utilisées, que ce soit incompatibilité, baisse d'activité, ou au contraire potentialisation.

- VII -

PSYCHOTROPES ANXIOLYTIQUES

ET

BENZODIAZEPINE

CHAPITRE VII

PSYCHOTROPES ANXIOLYTIQUES ET BENZODIAZEPINE

Nous tenterons, pour conclure cette étude, de resituer dans un premier temps, la famille des Benzodiazépines dans l'ensemble des médications à visée psychotrope.

Dans un second temps, nous envisagerons les différents types de Benzodiazépines habituellement utilisées, afin de comparer leurs propriétés chimiques.

Nous essayerons ensuite, en différenciant les actions respectives de principaux médicaments utilisés dans un but anxiolytique (tant tranquillisants que neuroleptiques) d'envisager les différentes indications thérapeutiques de ces produits, selon les associations pathologiques.

Dans un dernier temps, après avoir examiné rapidement ce que ces études de pharmacologie et de thérapeutique peuvent apporter à une éventuelle redéfinition des concepts nosologiques, nous exposerons les indications majeures des Benzodiazépines.

I - Quelle est la place des Benzodiazépines parmi les psychotropes ?

En utilisant la classification de Jean Delay (1), la plus communément admise, les Benzodiazépines appartiennent à la classe des Tranquillisants ; ces derniers se placent parmi les Psycholeptiques aux côtés des Neuroleptiques et des Hypnotiques, dont ils sont parfois très proches par leur formule chimique comme plus souvent encore par leur action clinique à certaines doses (Par exemple, une molécule proche telle que la

(1) - Cette classification repose, pour les grands chapîtres, sur le mode d'utilisation cliniques (c'est-à-dire les indications cliniques) pour les sous-groupes, sur un classement par familles chimiques.

PRODUIT	CARACTERISTIQUES	AXE DE PRESENTATION	RESTRICTIONS LEGALES		EFFETS SECONDAIRES								POSSIBILITES ASSOCIATIONS	FORMES
				Tableau	Somnolence	Conduite Auto.Mach.	Vertiges	Précaution Viellard	Hypotension	Dépression Respirat.	Potential. Alcool	Sécheresse Bouche	Précaution Fécondante	
EQUANIL Byla méprobamate	1-3 propanediol Tranquillisant +++	Détente et sensation de quiétude Régulateur du sommeil "Dédramatise la vie quotidienne"		C	X								Toutes asso- ciations possibles	Comp. 250 mg 400 mg Amp. 400 mg Suppo. 200 mg 400 mg
LIBRIUM Roche chloridiazépoxide	Benzodiazépine hypnogène anxiolytique ++ myorelaxante +	Tension nerveuse Manifestations psycho- somatiques Insomnies Anxiété	Myasthénie grave	C	XX	X	X	X			X			Comp. 5 mg Caps. 10 mg
VALIUM Roche diazépam	Benzodiazépine hypnogène anxiolytique +++ myorelaxante ++	Anxiolytique sédatif myorelaxant Régulateur du sommeil	Myasthénie	A	XX	X	X	X	X		X		aux autres dépresseurs à éviter	Comp. 2 mg 5 mg 10 mg Gouttes Sirop Suppo. Amp. 10 mg
NOBRIUM Roche médazépam	Benzodiazépine hypnogène anxiolytique +++ myorelaxante +	Anxiolytique rapide et constant	Myasthénie	A	X	X		X			X		Eviter la prescription simultanée de dépresseurs centraux	Gél. 5 mg Gél. 10 mg
SERESTA Wyeth oxazépam	Benzodiazépine anxiolytique +++ hypnogène +	Tranquillisant adapté à la vie active		A	X	X		X	X				Associations possibles	Comp. 10 mg Comp. 50 mg
SINEQUAN Pfizer doxépine	Dibenzoxépine anxiolytique et sédatif psycho-analéptique? anti-spasmodique ?	"Premier régulateur de la sphère affective" Accent mis tantôt sur effet anxiolytique (anxiolytique majeur) tantôt sur effet anti- déresseur	Glaucome Rétention urinaire	A	X	X		X	X		X	X	Ne pas asso- cier aux dépresseurs centraux, ni aux I.M.A.O. espacer 15j.	Gél. 10 mg
QUITAXON Phartec doxépine	Dibenzoxépine anxiolytique et sédatif psycho-analéptique? anti-spasmodique ?	"Une seule et unique molécule anxiolytique et dépressive Il n'y a pas d'anxiété pure"		A	X	X		X	X		X	X	Ne pas asso- cier aux I.M.A.O. et dé- presseurs cen- traux. Esp. 15j	Comp. 5 mg Comp. 10 mg
TACITINE Ciba benzocétamine	Dibenzo-bicyclo- octadiène Tranquillisant ?	"Pour une thérapeuti- que de détente"		A	?	X	?	?	?	?	?	?	?	Comp. 10 mg
TRANXENE Clin-Comar-Byla clorazépate dipotassique	Benzodiazépine anxiolytique +++	Anxiolytique		C									+++	Gél. 5 mg 10 mg

aucune restriction ni contre indication

cloro 2 (métyl 4' pipérazino) II dibenzo /b,e/ thiazépine /I,4/ ou ETUMINE se situera parmi les Benzothiazépines, considérées comme neuroleptiques. De la même façon, des Tranquillisants comme le Méprobamate ou le Diazépam peuvent, on le sait, avoir une action hypnogène à fortes doses.)

II - Quelles sont les principales Benzodiazépines utilisées en clinique ?

Depuis 1958, cette nouvelle classe de médicaments est apparue sur le marché et s'est développée de façon très importante. Contrairement à d'autres psychotropes utilisées essentiellement par les psychiatres, les Benzodiazépines ont pris une énorme place tant en psychiatrie que surtout en Médecine Générale.

Les plus utilisés sont en France :

- Le clordiazépoxide (LIBRIUM*) ou 7 cloro 2 méthyl-amino 5 phényl 3 H - I,4 benzodiazépine 4 oxyde.

- Le Diazépam (VALIUM*) ou cloro-7-dihydro-I-,3 méthyl-I-phényl-5-benzo-2 H - diazépine-I,4- one-2.

- L'Oxazépam (SERESTA*) ou cloro-7-dihydro-2,3 hydroxy-3, phényl-5 I H-benzodiazépine-I,4 one-2.

- Le Clorazépate (TRANXENE*) ex 4306 C.B. ou Dipotassium, cloro-7 dihydroxy-2,2 phenyl-5 carboxy-3 dihydro-2, 3 I H-benzodiazépine-I,4.

- Enfin, d'apparition plus récente, le Médazépam (NOBRIUM*) ou cloro-7-dihydro 2,3-méthyl I - phényl 5 - I(H)-benzodiazépine I,4.

On le voit, ces médicaments sont très proches chimiquement et diffèrent essentiellement par leurs radicaux qui entraînent des actions nuancées mais schématiquement semblables, d'autant que les différentes benzodiazépines peuvent être dans l'organisme les métabolites l'une de l'autre.

C'est ainsi que, par exemple, le Médazépam pourra devenir dans le sang et les urines du déméthylmédazépam, mais pourra aussi se transformer en diazépam avant de devenir du déméthyl diazépam, et qu'une forme d'élimination urinaire du médazépam comme du diazépam ou du clorazépate est l'oxazépam.

III - Action des anxiolytiques en thérapeutique et leurs indications respectives.

A - Les médications à visée anxiolytique sont choisies par le praticien, selon le cas morbide, parmi les catégories suivantes :

a - Les Tranquillisants diazépiniques, que nous venons de décrire à l'instant.

b - Les Tranquillisants non Diazépiniques, dont les plus communément employés sont les suivants :

- Méprobamate (PROCALMADIOL* - EQUANIL*)
- Hydroxyzine (ATARAX*)
- Captodiamine (COVATINE*)
- Méthocarbamol (N-OBLIVON*)
- Phéinalglycodol (SINFORIL*)
- Valnoclamide (NIRVANIL*)
- Doxépine (SINEQUAN*) (QUITAXON*)
- Benzoctamine (TACITINE*)

c - Certains hypnotiques à dose filée, en particulier le :

- Phénobarbital (GARDENAL*)

d - Certains neuroleptiques de la série gauche sédatifs et centrale, tels que :

- Lévomépromazine (NOZINAN*)
- Alimémazine (THERALENE*)
- Chlorpromazine (LARGACTIL*)
- Thioridazine (MELLERIL*)

e - Plus rarement, certains neuroleptiques de la série droite
(incisifs) généralement à petites doses :

- Fluphénazine (MIDITEN*)
- Propériciazine (NEULEPTIL*)
- Halopéridol.

B - Différenciation des actions de ces anxiolytiques respectifs :

a - Par leur point d'impact :

On sait, qu'en gros, ces drogues agissent au niveau de la Réticulée, de l'Hypothalamus ou du Rhinencéphale ; mais le mécanisme intime de leur action est encore mal connu. (inhibition ou activation ?)

Cependant, il n'est pas impossible de penser qu'une nouvelle classification des anxiolytiques puisse être faite, dans les années à venir, à partir de leurs points d'impact respectifs au niveau du système nerveux central.

b - Par leur action expérimentale sur l'animal :

Nous avons résumé ces effets dans un tableau où sont inscrites la DL50 et la Dose Efficace 50 des différents produits, pour chacun des tests qui permettent d'apprécier leur action tranquillissante ou sédatrice.

Cela permet de serrer de plus près le groupe des tranquillisants qui, en fait, ne peut être défini que par différence : en les comparant aux neuroleptiques et aux hypnotiques de base (Chlopromazine d'une part et Phénobarbital d'autre part) et après référence au premier tranquillisant très efficace : le Méprobamate.

Même de cette façon, d'ailleurs, les limites de la catégorie des tranquillisants sont difficiles à tracer.

TABLEAU COMPARATIF DES DOSES EFFICACES DES PRINCIPAUX PSYCHOLEPTIQUES

HYPNO- TIQUE	NEURO- LEP- TIQUE	T.NON AZEPI NIQUE	TRANQUILLISANTS AZEPINIQUES				
			Clordia zépo- xide	Dia- zé- pam	4306 CB		
Phéno- barbi- tal	Chlor- proma- zine	Mépro- bamate	200 PO 80 IP	720 PO 220 IP	700 PO 250 IP	1,10 PO PO	Toxicité aiguë DL 50 souris
250 PO	250 PO 120 IP	1280 PO 100 IP	3 PO	1,60 PO	14 PO	S	Traction
35 PO	9 PO	100 PO	13 PO	4,4 PO	1,7 PO	S	Equilibration
10 PO	300 PO	30 PO	5 PO	1,7 PO	4,6 PO	S	Anti Pentétraazol
25 PO	200 PO	200 PO	17 PO	5 PO	4 PO	S	Electrochoc
		250 PO	20 PO	6 OP	5 PO	S	Exploration
				5 OP	25 PO	S	Actogr. spontanée
		200 IP		20 PO	20 PO	R	Motricité spontanée
		30 PO		20 PO	20 PO	S	Acto provoquée Benzédimie
30 PO	5 PO	450 PO		100 PO	100 PO	S	Acto provoquée Ritaline
30 PO	2 PO	200 IP		25 PO	25 PO	S	Acto provoquée D Mescaline
			100 PO	25 PO	25 PO	S	Motricité provoquée Benzédimie
				25 PO	25 PO	S	Excitation morphini- que
		200 IM	100 IM	25 IM	25 IM	C	Crise morphinique
15 PO	300 PO	170 PO		50 PO	25 PO	S	Anti strychnine
				25 IM	25 IM	C	Agressivité Social.
	IP	300 PO	100 PO	25 PO	25 PO	P	Combativité
2,5 PO	4 PO	30 PO		2,5 PO	2 PO	S	Potentialisation Narcose
				ss. effet	amé- lioré	R	Conditionnement

c - Par leurs effets secondaires ou plutôt associés :

C'est ainsi que l'on pourra s'attendre à :

- Une somnolence dans le cas de certains tranquillisants, des neuroleptiques sédatifs.

- Des effets extra-pyramidaux pour les neuroleptiques incisifs, même à petite dose (effet paradoxal).

- Une hypotension pour les neuroleptiques sédatifs.

- De petits signes de la série pour certains tranquillisants :

- . sécheresse de la bouche
- . hypertension oculaire
- . rétention urinaire.

C - Principales indications des anxiolytiques suivant les types d'anxiété rencontrés :

a - L'anxiété symptôme d'une affection organique impose, bien sûr, un traitement de l'affection originelle, mais plusieurs écueils apparaissent :

- . Cette origine somatique peut être douteuse ou méconnue.

- . Les anxieux hypocondriaques posent de difficiles problèmes : en effet, quelle part faut-il donner, dans ce cas, aux manifestations physiques ? L'anxiété est-elle secondaire à une affection physique, ou au contraire, ne serait-elle pas à l'origine d'une manifestation fonctionnelle de "conversion" ?

Le premier impératif, dans ces cas, est, tout en cherchant à faire la preuve d'une affection physique, ou si la preuve est faite, en la soignant, de calmer l'anxiété sans masquer les symptômes.

On évitera, par conséquent, le plus souvent les neuroleptiques tant sédatifs qu'incisifs, ainsi que les doses trop fortes de tranquillisants ; ces derniers sont pourtant des médicaments de choix de par leur absence d'effets secondaires et leur faible imprégnation dans l'organisme. Les Benzodiazépines ont leur place ici.

b) - Pour les Anxiétés Occasionnelles, nous distinguerons :

. Les anxiétés occasionnelles dont la cause peut être décelée "à l'extérieur", dans un épisode de la vie affective, familiale, génitale, etc ...

Dans ces cas, si la personnalité est considérée comme normale, le malade ramène souvent son anxiété à sa cause réelle. Là encore, il peut y avoir erreur avec d'authentiques névrosés qui affichent une cause patente alors que l'origine de l'anxiété est ailleurs, ce qui explique certains échecs thérapeutiques. L'insomnie est très fréquente dans ces cas, ce qui amène souvent à employer un médicament dont la dose augmentée le soir, permettant d'obtenir un effet anxiolytique pour la journée et sédatif pour le soir.

Dans ce dernier cas, on pourra utiliser un tranquillisant comme le Diazépam ou le Méprobamate, dans les cas les plus sévères la Lévomépromazine. Dans tous les autres cas, les Benzodiazépines seront la médication de choix.

. Les anxiétés occasionnelles témoignant d'une décompensation temporaire d'un état névrotique jusque là compensé, et dont l'apparente bénignité ne justifie pas la consultation d'un psychiatre. Dans ces cas, où se rencontrent souvent des traits isolés des grandes séries névrotiques (hystérique, phobique, obsessionnelles) sans qu'il y ait de tableau névrotique majeur complet, les tranquillisants "majeurs" seront les plus indiqués (Diazépam, Oxazépam, Méprobamate).

(Cependant, dans certains cas, on devra avoir recours à un neuroleptique tel que la Thioridazine, qui a souvent donné d'excellents résultats).

c) - Les anxiétés associées à une agitation légère, posent dans plus grand nombre des cas chez l'adulte un problème psychiatrique ou parapsychiatrique qui, même s'il n'est pas au premier plan, doit être traité comme tel. Cependant, le transport en milieu spécialisé est souvent contre-indiqué en raison d'une affection somatique associée. On pourra ainsi rencontrer :

- Des cas d'anxiété avec agitation chez les vieillards, très fréquents, que nous examinerons plus loin.

- Des cas d'anxiété avec agitation, témoignant d'un état confusionnel larvé ou d'une psychose délirante en voie de décompensation (on a l'impression, dans ce cas, que le malade pressent et appréhende le déclenchement d'un épisode délirant).

Ces états sont d'une fréquence extrême chez l'éthylique, prélu-
dant bien souvent à une décompensation somatique (prodromes de coma
hépatique) ou psychique (prodromes de délirium tremens). De toute façon
l'association anxiété + agitation témoigne très souvent d'une décompen-
sation prochaine.

(Nous en profiterons pour rappeler l'importance d'un diagnostic
et d'un traitement d'urgence des syndromes confusionnels débutants par
les sédatifs et une réanimation hydroélectrolytique au moindre doute).

Les anxiolytiques utilisés dans ce cas, sont bien entendu, les
tranquillisants "majeurs" (Diazépam, Méprobamate), dont la double forme
orale et injectable permet une action très contrôlable et modulable. Mais
ceci dépasse sur le plan thérapeutique le cadre du traitement de l'an-
xiété que nous nous sommes donné.

d) - L'anxiété associée à des signes dépressifs pose des problèmes
diagnostiques, certes (s'agit-il d'une dépression réactionnelle, névroti-
que, d'involution, voire d'un début de décompensation mélancolique) mais
plus encore thérapeutiques.

Jusqu'à quel point en effet ira l'action de l'anxiolytique, et à
partir de quel point faudra-t-il lui adjoindre un antidépresseur ?
(ceci, dans les limites de la pratique générale).

Le praticien de médecine générale se bornera à traiter certaines dépressions réactionnelles et d'involution en envisageant les trois possibilités thérapeutiques suivantes :

- Soit tranquilisant seul, Benzodiazépine en particulier.
- Soit Neuroleptique sédatif, Lévomépromazine ou Thioridazine,
- Soit si un antidépresseur doit être utilisé, le praticien se contentera le plus souvent de ceux dont l'utilisation ne présente guère de risques, c'est-à-dire les Imipramines mineures, type Amintryptiline (LAROXYL). On connaît les règles de l'association systématique de l'anti-dépresseur à un sédatif à faibles doses. On pourra aussi utiliser une molécule composée du type SURMONTIL (Imipramine + Lévomépromazine).

e) - L'Anxiété Habiteulle de "fond"

Son diagnostic laisse toujours une certaine incertitude chez le praticien : en effet, le cadre nosologique d'une "maladie anxieuse"- peut-il se concevoir en l'absence de toute cause ?

Comme pour traiter une question telle que l'hypertension essentielle, il faudra en faire un diagnostic d'élimination et continuer à surveiller le malade dans le temps.

- Car une origine somatique peut être méconnue ou pas encore patente (cas de certaines hypoglycémies à signe principal anxieux)
- Une origine névrotique peut n'être accessible qu'à un abord psychothérapique plus poussé. Il s'agit dans ce cas de névroses bien compensées dont "l'autoéquilibration" par le malade nécessite des entretiens régulières avec le médecin et la prescription non moins régulière de médicaments.

Ici, encore, le principal est de ne pas nuire, de ne pas masquer, Les tranquilisants du type benzodiazépine ont ici leur indication de choix.

Dans le deuxième cas (origine névrotique de l'anxiété), le fait que l'équilibre névrotique, donc la bonne insertion sociale, repose sur entretiens et ordonnance, on sera souvent amené à changer de médicament, sur l'insistance même du malade. (Les petites toxicomanies aux tranquilisants sont ici très fréquentes, associées dans un nombre non négligeable de cas à une toxicomanie aux somnifères).

L'effet de la suggestion et l'effet placebo sont importants dans ces cas.

L'idée d'une ingestion massive dans un but suicidaire est peu à redouter du fait de la faible toxicité des azépines (en particulier celles qui sont faiblement dosées). Ceci rend ces tentatives souvent inoffensives.

f) - Cas particuliers

- Chez l'enfant : l'analyse bien conduite d'un enfant anxieux doit amener dans l'immense majorité des cas à un diagnostic d'affection organique ou de conflit psychologique.

Les tranquillisants sont rarement utilisés car leur action reste décevante.

On préférera souvent dans les conflits aigus ou fixés l'utilisation :

- chez le petit enfant : de sirop de théralène,
- chez l'enfant plus grand : de gouttes de Nozinan faible ou de Melléril.

Certains sont attachés au Gardénal à doses filées ou à certains neuroleptiques incisifs à dose faible (Halopéridol ou Moditen).

- Chez l'adolescent : à ces médications, on préférera parfois le Neuleptyl qui trouve son indication essentielle dans les troubles du caractère et du comportement.

Nous nous devons de citer ici l'utilisation des Benzodiazépines comme anticonvulsivants d'appoint, en particulier associés aux antiépileptiques majeurs dans le Grand Mal.

- Chez le vieillard : l'anxiété chez le vieillard s'accompagne presque toujours d'une note confusionnelle ou subconfusionnelle que cet épisode soit réactionnel (décès du conjoint, changement de domicile, affections somatiques multiples cardiovasculaires, pulmonaires, etc ...) ou soit la résultante d'autres affections anciennes. Tout cela se traduisant par un tableau peu évocateur.

Le praticien se trouve dans ces cas pris "entre deux feux" : les tranquillisants n'étant pas toujours actifs (bien que nous ayons eu quelques bons résultats avec le clorazépate), les neuroleptiques tant

incisifs que sédatifs risquant par leur action trop violente d'aggraver encore un tableau régressif.

Nous avons obtenu les meilleurs résultats avec des doses modérées de Thioridazine qui évitent ces deux écueils.

IV - BENZODIAZEPINES ET ANXIETE

Il nous faut dire ici, pour terminer, un dernier mot sur l'apport des nouvelles Benzodiazépines.

Ces drogues, comme la plupart des nouveaux produits à visées psychotrope, et en particulier les psycholeptiques, ont une spécificité d'action de plus en plus grande.

Ainsi, le Clorazépate, par exemple, est un anxiolytique pur, il n'est plus ni hypnotique ni myorelaxant comme l'était la molécule de base ou les premiers produits issus de cette dernière.

Cette spécificité accrue a pour grand avantage de mieux dissocier les ensembles symptomatiques, en précisant des points de plus en plus petits : cela permet, pour l'instant, de préciser ce qu'est l'anxiété à côté d'autres symptômes : mais peut être plus tard, seront-ils capables de modifier la nosologie en permettant de dissocier le concept même de l'anxiété, en agissant sur une seule de ses différentes composantes que nous serons amenés à découvrir ?

Il découle de cette spécificité thérapeutique de plus en plus grande, un autre trait caractéristique : si la drogue n'a plus qu'une seule et unique action, très spécifique, non seulement les symptômes autres que celui qui est traité électivement, ne sont ni masqués ni modifiés, mais encore le cortège de ce qui était appelé effets secondaires, incidents, accidents, disparaît.

Ceci donne la possibilité d'augmenter éventuellement, de façon plus "détachée" une dose insuffisante au point de vue thérapeutique sans être limité par des risques parasites augmentant parallèlement à l'efficacité de la drogue (comme c'est encore le cas, par exemple, pour les neuroleptiques de la série de droite qu'accompagne souvent un syndrome extra-pyramidal parfois sévère).

Une autre caractéristique des Benzodiazépines mises actuellement sur le marché est que leur éventail thérapeutique est important et aussi très nuancé : en effet, non seulement chaque drogue a un terrain d'action de prédilection par rapport aux autres, mais aussi chacune de ces drogues prises séparément peut avoir, suivant les doses d'utilisation des actions différentes :

Par exemple, les Benzodiazépines majeures telles que SERESTA* ou VALIUM* à forte dose, ont une action sédatrice forte, voire hypnotique et le rôle anxiolytique devient tout-à-fait secondaire.

Cependant, il ne faut pas oublier que toutes ces qualités sont souvent perçues de façon peu sensible. En effet :

- Chez un même malade, tôt ou tard, on sera amené (et souvent sur sa demande) à changer la drogue tranquillisante contre une autre drogue tranquillisante. Que devient alors la spécificité d'action ?
- D'autre part, il est fort difficile d'apprécier et de chiffrer objectivement les actions parfois très subtiles de ces substances d'autant plus que la suggestibilité des patients utilisant ces produits est grande et l'effet placebo très important.
- Enfin, les susceptibilités individuelles sont fort variables pour chaque médicament, ce que nous n'avons d'ailleurs pas manqué de noter au cours de l'étude sur le Clorazépate.

- VIII -

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE VIII

BIBLIOGRAPHIE DITE HISTORIQUE

- (1) E. LITTRE : Dictionnaire de la langue Française. Paris 1873.
- (2) BRISSAUD : Semaine Médicale p.410-411. 1890
- (3) DEVAUX et LOGRE : Les Anxieux. Paris 1917
- (4) CLAUDE et LEVY VALENSI : Les états anxieux. Paris 1937
- (5) J. FAVEZ-BOUTONNIER : l'Angoisse. P.U.F. Paris 1945
- (6) H. BARUK : Psychiatrie médicale, physiologique et expérimentale
Paris p.658
- (7) H. EY : l'Anxiété - Manuel de Psychiatrie; Masson
- (8) xxx : l'Anxiété chez le vieillard. Edition des Laboratoires
Roche. A paraître.

BIBLIOGRAPHIE GENERALE DES PSYCHOTROPES

- Le Moditen en psychiatrie ; bilan de 5 années de pratique et techniques d'utilisation. Giraudier Editeur, Mai 1968
- Le Nozinan : Guide thérapeutique des médicaments psychotropes Spécia Edition des Laboratoires Spécia. 1965
- Mélléril, neuroleptique anxiolytique ; Cinq ans d'études françaises en psychiatrie. Imprimerie des Tournelles Paris 1965
- Etumine, neuroleptique original. Wander 1966
- Champ thérapeutique de l'Halopéridol. Jeanine Lacourt. Bordeaux 1963
- Un Neuroleptoïde : le Diazépam. L. Gayral et L. Campan. Revue de Médecine de Toulouse Tome II Nov. 1966 n°9 p. 849
- Essais cliniques d'une nouvelle benzodiazépine, l'oxazépam. C. Bardenat, A. Madec, P. Clouart. Extrait de la Revue de Neuropsychiatrie de l'Ouest n°11. 1965
- Utilisation clinique d'un nouveau tranquillisant, l'oxazépam. Annales Médico-Psychologiques. Tome I 1966 n°1 p. 89 à 90. Fouks, Pélissier Gilbert et M. Lusco.
- L'Oxazépam, médication courante de l'anxiété en Médecine Générale M.M. Lehmann. Lyon Médical n° 18, mai 1966
- L'Oxazépam en Médecine Générale, indications et résultats. Annales Médicales de Nancy. Tome IV Août-sept. 1967
- Utilisation clinique d'un nouveau tranquillisant : l'Oxazépam. Fouks Gazettes Médicale de France n°9. Mai 1966

BIBLIOGRAPHIE DE NOTRE MEDICAMENT DE REFERENCE

ANSIDEI R.J.

Action du 4306 C.B. dans les syndromes dépressifs
Thèse Méd. Paris, 1966

ARNOULD G., HERBEUVAL R., WEBER M.

Utilisation clinique du 4306 C.B. en médecine générale
Ann. Méd. Nancy, 7, (983/87), août-sept. 1968

BELIN J.

Etude clinique d'un nouvel anxiolytique : le 4306 C.B. en pratique médicale courante (A propos de 93 observations).
Lyon Méd., 219, (119/24), 14 janv. 1968

* BENARD Y.

Essai du Clorazépate dipotassique injectable dans la prémédication des bronchoscopies et des bronchographies
Ouest Méd., 24, (865/68), avr. 1971

* BORNSTEIN S., KANNAS S., DUPONT Cl.

Le Tranxène sous forme orale et parentérale en pratique ambulatoire et hospitalière.
Vie Méd. (sous presse)

BOTTERO CL., MATHIEU F.

De l'emploi d'un tranquillisant nouveau en pneumonhtisiologie. A propos de 50 observations.
Gaz. Hôp., 142, (679/85), 10-20-30 sept. 1970

DE BOUCAUD M., GACHIE J.P., HUBERT L.M., VALENCON J.

Expérience du Tranxène dans la pathologie de l'adaptation
Bordeaux Méd. (sous presse)

BCUNHOURS J.P., GALINIER F., MERIEL P.

Etude d'un anxiolytique en pratique cardiovasculaire
Gaz. Méd. France, 77, (4792/97), 5 juil. 1970

* BOURJALA P.

Expérimentation clinique d'un nouveau tranquillisant injectable le 4306 CB
Bordeaux Méd., 3, (841/855), mars 1970

DAVIDOU P.

Quelques réflexions sur l'emploi du Tranxène en pratique psychiatrique
quotidienne

Gaz. Hôp. (sous presse)

DEFER B., BILLIARD-GRASSER K., FIACK R.

Utilisation du 4306 C.B., nouvelle benzodiazépine, dans le traitement des
psychoses alcooliques aiguës

Ann. Méd. Psychol., 2, (742/46), déc. 1968

DEREUX J.F.

Traitement des états névrotiques par le Clorazépate

J. Sci. Méd. Lille, 88, (255/62), avril 1970

DUBOUREAU L.H.

La place du Clorazépate en médecine générale

Gaz. Hôp., 141, (293-94), 31 mars 1969

*ERGAND F.

Contribution à l'étude du Clorazépate dipotassique : son utilisation par
voie parentérale en anesthésiologie

Thèse Méd. Tours, 16 juin 1971

FARGES, MEYRUEY

Résultats cliniques de l'utilisation du Clorazépate (4306 C.B.) en médecine
générale et en médecine thermale.

Gaz. Hôp., 141, (491/94), 31 mai 1969

FAURE H., FAURE-MARTINET M.L.

Un an d'études sur le Tranxène en neuro-psychiatrie infanto-juvénile

Gaz. Méd. France, 78, (4446/57), 24 sept. 1971

FOURTANE

Etude sur le Tranxène en médecine générale

Psychol. Méd., 2, (403), 1970

GAUDET M., RIFLE G., KLEPPING C.

Etude d'une nouvelle benzodiazépine : le Clorazépate dans un service de
médecine générale

Rev. Méd. Dijon, 4, (195/202), avr. 1969

GERARDIN J., VATAN P., COHEN D.

Utilisation d'un anxiolytique, le 4306 C.B., dans la désintoxication éthylique

Ann. Méd. Psychol., 126, (461), mars 1968

* GRANDMONTAGNE O., AURIAULT H., JULIAN J.P.

Le Clorazépate dipotassique injectable à fort dosage dans le traitement des états d'agitation

Gaz. Méd. France, 78, (4123/25), 9 juil. 1971

GRANDMONTAGNE O., DUPONT J.M., DUROU B.

La place du Clorazépate dipotassique dans le traitement de l'anxiété et de l'alcoolisme

Gaz. Méd. France, 76 (3875/77), 25 juin 1969

GRANDMOTTET P.

Essai de traitement des troubles fonctionnels digestifs par le 4306 C.B. dans une consultation de gastro-entérologie

Cah. Méd. Lyonn., 44, (2837/43), 10 nov. 1968

* GRANGER J.L.

Angoisse et anesthésie - Etude du Tranxène injectable

Anesth. Analg. (sous presse)

GROS P., RAVEUX R.

Etude de l'excrétion du Clorazépate dipotassique et de ses métabolites urinaires. I - Fractionnement, identification et dosage des métabolites urinaires

Chim. Thérap., (312), juil.-août 1969

* GUITTON M.

Le Tranxène injectable en réanimation

Gaz. Hôp., 142, (899/902), 20-31 déc. 1970

* HANUS M.

Un tranquillisant bien connu sous une forme nouvelle, le Tranxène injectable

Psychol. Méd., 3, (427-33), 1971

HARTEMANN P., LECLERE J., BRIQUEL F., MASINGUE M.

Effets cliniques du 4306 C.B. en pathologie thyroïdienne

Ann. Méd. Nancy, 7, (422/27), mars 1968

* HERVIER P., BIGORIE B., NICOT P.

Etude clinique du 4306 C.B. en prémédication

Anesth. Analg., 26, (79), janv.-fév. 1969

* HEULLY F., LAURENT J.

Utilisation du Clorazépate dipotassique en laparoscopie

Ann. Méd. Nancy, 10, (1643-50), déc. 1971

HUET DE BAROCHEZ

Etude de 40 observations d'enfants traités par le Tranxène gélule à 5 mg

Région Méd., (29/4), sept.-oct. 1970

JAUNEAU A., PATTIN S.

Le 4306 C.B. en pratique médicale courante

Gaz. Méd. France, 75, (5648), 15 nov. 1968 -

Ann. Méd. Nancy, 7, (988), Août-sept. 1968

LAMBERT B.

Etude clinique d'un anxiolytique en pratique cardiologique (essai portant sur 50 cas)

Marseille Méd., 107 (271/76), 1970/3

* LAMBERT P.A., BOUCHARDY N.

Etude de la forme injectable du Clorazépate dipotassique en milieu psychiatrique

J. Méd. Lyon, 52, (763/77), 5 mai 1971

* LAMISSE F., GAUTIER J.

L'utilisation du Clorazépate dipotassique dans le traitement du tétanos (A propos de 35 observations)

Agressologie, 12, (361/66), 1971/5

LATAPIE J.L.

Notre expérience du 4306 C.B. sur 62 sujets présentant des troubles d'origine névrotique

Bordeaux Méd., (1527), juin 1969

LAVAL G.

Etude clinique d'un anxiolytique en pratique hospitalière cardiologique

J. Méd. Nord-Est (sous presse)

LAVERDANT Ch.

Intérêt de l'utilisation du 4306 C.B. en pathologie digestive courante

Rev. int. Service Santé, 43, (695/98), 1970

LEBEAU CH.

- 87 -

Contributions à l'étude d'un nouveau tranquillisant (4306 CB) dans les suites opératoires

Thèse Méd. Paris, 1968

LECLERCQ C.

Expérimentation clinique d'un nouvel anxiolytique, le 4306 C.B.

Thèse Méd. Nancy, 1968

LECLERCQ C.

Anxiété et psychiatrie

Ann. Méd. Nancy, 8, (527/33), août-sept. 1969

LEFEBVRE F., GESTIN Y.

Quelques indications d'un nouvel anxiolytique, le Clorazépate dipotassique en anesthésie (Tranxène)

Ann. Anesth. Fr., 11, (571/73), oct.-nov.-déc. 1970

LEGER J.M.

Etude de l'action du Tranxène chez certains hyperémotifs avec manifestations anxieuses somatiques

Clin., 64, (531/33), juin 1969

LEHMANN M.

Etude d'un nouveau tranquillisant : le 4306 C.B. (Tranxène) en clientèle

Cah. Méd. Lyon; 44, (2201/204), 20 sept. 1968

LOIRE R., BERNARD J.P., SILLE M., PERRIN A.

Les troubles fonctionnels cardio-vasculaires et leur traitement par un anxiolytique : le Tranxène

Lyon. Méd., 221, (889/91), 13 avril 1969

MALAVAUD A., REBOILLAT M.

Essai de prémédication par le 4306 C.B. injectable (A propos de 316 observations)

Anesth. Analg., 28, (247/53), mars-avril 1971

MEDVEDOWSKY J.L., BAMAY C., DERONZIER C.

Etude thérapeutique d'un anxiolytique, le Clorazépate dipotassique en cardiologie.

Marseille Méd., 108, (69/71), 1971

MEYRUEY M.H., MAIRE F., DUFAU F.

Considérations sur la cure de Bourbonne-les-bains

J. Méd. Nord-Est, 4, (48), nov. 1967

MILETTO G.

- 88 -

Evaluation clinique d'un nouveau tranquillisant : le Tranxène
Corse Méditerran. Méd., 15, (51), janv. 1969

MILETTO G.

Quatre ans d'expérience du Clorazépate dipotassique
Ann. Méd. Psychol., 127/1, (468), mars 1969

PECKER J.

Essai clinique d'un anxiolytique en neuro-chirurgie
Ouest Méd., 23, (2071/2075), 10 déc. 1970

POIRE R., ROYER J., ZUBER M.P.

Réflexogramme achilléen et drogues psychotropes. Comparaison de diverses benzodiazépines en utilisation aiguë (4306 C.B., Ro 5-2607, Ro 5-4023)
Ann. Méd. Psychol., 127/2, (285), juil. 1969

POIRE R., ROYER J., ZUBER M.P.

Etude de l'action du 4306 C.B. (Tranxène) sur l'activité électrique cérébrale spontanée et évoquée.
Ann. Méd. Psychol., 127/2 (284), juil. 1969

* POTTIER C.

Evaluation clinique du Clorazépate dipotassique en prémédication (A propos de 132 observations)
Thèse Méd. Marseille, 1970

* PRUDHOMMEAUX J.L., MOULIN M., FOUCAULT J.P.

Une prémédication confortable pour les cathétérismes cardiaques, le Clorazépate dipotassique. Etude sur 30 cathétérismes droits et gauches.
Gaz. Hôp. (sous presse)

RAINAUT M.J.

Etude clinique d'un anxiolytique majeur : le 4306 C.B.
Bull. Soc. Psych. Marseille, 8, (186/92), 1969

RAVEUX R., BRIOT M.

Etude du comportement du Clorazépate dipotassique en solution
Chim. Thérap., (303), 1969

RAVEUX R., GROS P.

Etude de l'excrétion du Clorazépate dipotassique et de ses métabolites urinaires. III - Expérimentation chez l'homme après administration en comprimés entériques et gélules
Chim. Thérap., (481/87); 1969

RAVEUX R., GROS P., NAVARRO J.

Etude de l'excrétion du Clorazépate dipotassique et de ses métabolites urinaires. II - Expérimentation chez le chien après administrations intraveineuse, intraduodénale et orale

Chim. Thérap., (357/60), 1969

* DE REN G., MEYER D., SIMON G.

Utilisation du Clorazépate dipotassique (4306 C.B.) en endoscopie bronchique. A propos de 250 observations

Rev. Tuberc. Pneumol., 33, (1023/26), nov. 1969

* ROCHE L., CUCHE M., ROBERT D., PALIARD P., MOTIN J.

La place du Clorazépate dipotassique dans le traitement du délirium tremens et des états d'agitation

Lyon Méd., 225, (147/48), 24 janvier 1971

* SALOMON C., MAITRE A., WOLF R.

Un tranquillisant de sécurité : le Tranxène injectable

A propos de 100 observations

Vie Méd. (sous presse)

SAMBRON J.

Essai clinique d'un anxiolytique, le 4306 C.B.

Inf. Thérap., 6, (21/5), mars 1968

SASSOLAS G.

Etude de l'effet anxiolytique d'une nouvelle benzodiazépine : le Clorazépate, à partir de 45 observations d'un service d'endocrinologie

J. Méd. Lyon, 49, (1579), 20 oct. 1968

SCHMITT J., COMOY P., SUQUET M.

Sur de nouvelles benzodiazépines hydrosolubles douées d'une puissance d'activité sur le système nerveux central

Chim. Thérap., 4, (239), juil.-août 1969

* SICHEL J.P., CHEPFER R., BALDAUF A., de LAMBERT M.C.

Expérimentation d'un anxiolytique, le Clorazépate, en "double aveugle" et par voie parentérale

Hôp. Inf. Thérap., 2, (68/74), sept.-oct. 1971

SIZARET P., DEGIOVANNI A.

Expérimentation de l'action d'une benzodiazépine à doses élevées en traitement de longue durée

Rev. Méd. Tours, 5, (49/52), 1971

SUTTEL R.

Action d'une nouvelle diazépine, le Clorazépate dipotassique, dans les états dépressifs et anxieux.

Sud Méd. Chir., sept.-oct. 1969

SZYMONOVICZ R., REGIN P.

Notre expérience clinique en hôpital psychiatrique du 4306 C.B. (Tranxène) dans le traitement de l'alcoolisme

Gaz. Méd. France, 77, (5880/884), 25 oct. 1970

VATAN P.J.

Traitement de l'alcoolisme chronique en milieu psychiatrique. Essai d'un nouvel anxiolytique dérivé de la benzodiazépine : le 4306 C.B.

Thèse Méd. Paris, nov. 1968

.....

Médicament et conduite automobile

Rev. Auto. Méd., (13-18), avr.-mai 1969

CONCLUSION

C O N C L U S I O N

1 - Nous avons étudié l'action d'une Benzodiazépine type : le clorazépate dipotassique, sur 30 cas d'anxiété pure ou associée soit à des signes organiques soit à des petits troubles psychopathologiques.

Cette étude a été faite, à dessein, dans le cadre d'un service de Médecine générale et non dans celui d'un service spécialisé.

2 - Après avoir donné une définition de l'anxiété que nous avons décidé de traiter,

3 - Rappelé les principales propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques du produit,

4 - Et son utilisation pratique,

5 - Nous avons présenté les trentes observations, en nous arrêtant sur les cas qui nous ont paru particulièrement significatifs.

6 - Les résultats obtenus nous semblent intéressants, puisque nous avons obtenu :

- . 75 % de bons résultats
- . 15 % de résultats médiocres
- . 10 % d'échecs.

7 - Dans un temps suivant, nous avons resitué les Anxiolytiques, et en particulier les Benzodiazépines dans leur cadre de Psychotropes.

8 - Et vu ce que l'on pouvait en déduire en fait d'indications thérapeutiques. Ces indications sont très larges puisqu'elles englobent pratiquement toutes les anxiétés, qu'elles soient pures ou associées à d'autres troubles, essentielles ou réactionnelles, liées ou non à une affection organique.

En effet, si nous reprenons la classification utilisée au début de notre travail, le pourcentage de bons résultats est sensiblement le même pour les divers types pathologiques.

9 - Il n'existe pas à proprement parler de protocole thérapeutique : l'intensité de l'anxiété et la susceptibilité individuelle étant les principaux éléments permettant d'adapter au mieux la posologie qui s'échelonne de 10 à 35 mg par 24 heures.

10 - Il ressort ainsi de notre expérience, que le 4306 C.B. est un anxiolytique pur. Ce n'est pas un antidépresseur, il n'est ni hypnotique ni myorelaxant.

Les déductions que nous avons pu faire quant à sa parfaite mania-bilité, sa constance et sa rapidité d'action, sa bonne tolérance, l'absence d'accumulation du produit et l'inexistence de contre-indications, font de cette drogue un des anxiolytiques les plus faciles et les plus sûrs à utiliser, tant en milieu hospitalier qu'en clientèle de ville.

ooo0ooo

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur LAROCHE

Vu, le Doyen de la Faculté

COCHIN PORT-ROYAL

M. le Professeur DELBARRE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

